UNIVERSITE D'ALGER
FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1940 – N° 4

CONTRIBUTION A L'ETUDE BIOLOGIQUE ET CHIMIQUE DE L'AVITAMINOSE C.

TRAVAIL DU SERVICE DE M. LE PROFESSEUR BENHAMOU

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 27 Janvier 1940

par

PUGLIESE JACQUES

né le 6 Janvier 1912 à Ténès (Alger)

JURY

MM. BENHAMOU, *Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie* ..... Président

LOMBARD, *Professeur de Clinique chirurgicale infantile et d'Orthopédie* ..... } Juges

PORTES, *Professeur de Physique médicale* ..... } Juges

KEHL, *Agrégé* (Histologie) ..... } Juges

Imp. Nord-Africaine (S. CRESCENZO), 8, rue Drouillet — Alger

UNIVERSITE D'ALGER
FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER
ANNÉE 1940 – N° 4

ERRATUM

Couverture.

Lire : Contribution à l'étude biologique et clinique de l'Avitaminose C.

au lieu de : Contribution à l'étude biologique et chimique de l'Avitaminose C.

TRAVAIL DU SERVICE DE M. LE PROFESSEUR BENHAMOU

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

THÈSE

pour le Doctorat en Médecine

présentée et soutenue publiquement le 27 Janvier 1940

par

PUGLIESE JACQUES

né le 6 Janvier 1912 à Ténès (Alger)

JURY

MM. BENHAMOU, *Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie* ..... Président

LOMBARD, *Professeur de Clinique chirurgicale infantile et d'Orthopédie* ..... } Juges

PORTES, *Professeur de Physique médicale* ..... } Juges

KEHL, *Agrégé* (Histologie) ..... } Juges

Imp. Nord-Africaine (S. CRESCENZO), 8, rue Drouillet — Alger

UNIVERSITE D'ALGER

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

DOYEN	GILLOT (I. ✪)
DOYEN HONORAIRE	HERAIL (⚷. I. ✪)
ASSESSEUR	COSTANTINI (O. ✲ ⚷ ✪

PROFESSEURS

Clinique médicale	AUBRY (O. ⚷. ⚷. I. ✪)
Clinique gynécologique	CABANES (✺. ⚷. I. ✪)
Clinique chirurgicale	COSTANTINI (O. ✲ ⚷ I. ✪)
Botanique et matière médicale	FOURMENT (I. ✪. O. ✲)
Clinique médicale et hygiène infantile	GILLOT (I. ✪)
Médecine légale	GIRAUD (O. ⚷. ⚷. I. ✪)
Clinique obstétricale et puériculture du premier âge	LAFFONT (O. ⚷. ⚷. I. ✪)
Anatomie	N...
Clinique thérapeutique médicale	LEBON (O. ⚷. ⚷. I. ✪)
Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie	LOMBARD (✲, ⚷, I. ✪)
Chimie biologique et médicale	GIBERTON (A. ✪)
Pharmacie	MUSSO (✲ I. ✪)
Bactériologie	PINOY (✲ I. ✪)
Clinique psychiâtrique	POROT (I. ✪)
Physique médicale	PORTES (⚷. ⚷. I. ✪)
Anatomie pathologique	MONTPELLIER (I. ✪)
Clinique des maladies des pays chauds, des maladies syphilitiques et cutanées	RAYNAUD (⚷. ⚷. I. ✪)
Parasitologie et zoologie médicale	SENEVET (✲. I. ✪)
Physiologie	TOURNADE (O. ⚷. ⚷. I. ✪)
Hygiène, hydrologie et climatologie	BENHAMOU (✲. ⚷. ✪)
Chimie générale, pharmaceutique et toxicologie	WUNSCHENDORFF (I. ✪)
Clinique ophtalmologique	TOULANT (✲ ⚷. I. ✪.
Histologie et Embryologie	BENOIT A. ✪)

PROFESSEURS HONORAIRES

ARGAUD (⚷. ⚷. I. ✪)	HERAIL (⚷. I. ✪)
COURRIER (✲ ⚷ I. ✪)	WEBER (✲ ⚷ I. ✪)

PROFESSEURS SANS CHAIRE

HOUEL (✺ ⚷ I. ✪) Agrégé pérennisé
(chargé de l'enseignement des élèves sages-femmes)

RIBET (✲ ⚷ A. ✪) Agrégé pérennisé (Anatomie)

CHARGES DE COURS

Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MM. ABOULKER (⚷. ⚷. I. ✪)

AGREGE SANS LIMITE DE TEMPS

Chirurgie	FERRARI (✲. I. ✪)

AGREGES

Accouchements	JAHIER
Médecine	LACROIX (A. ✪)
	THIODET
	SARROUY (✲ ⚷)
Histologie	KEHL
Chirurgie	SABADINI A. ✪
	GOINARD
	CURTILLET
Anatomie pathologique	N...
Anatomie	N...
Chimie médicale	ETTORI (A. ✪)
Histoire naturelle pharmaceutique	ROQUES (A. ✪)
Physiologie	N...
Pharmacie	MONNET

AGREGES LIBRES

Physiologie	BATTEZ.
Chirurgie	DUBOUCHER (I. ✪)

NOTA. — *La Faculté n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Je dédie cette thèse

A MON PERE

Mort au Champ d'Honneur le 2 Mai 1915
à Seddul-Bahr, Gallipoli (Dardanelles)

A MA GRAND'MERE

qui a fait mon éducation et à qui le sort n'a pas permis d'assister à la fin de mes études.

A MA MERE

dont le dévouement et le courage m'ont permis de poursuivre mes études.

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME ET MA FILLE

A MA SŒUR, MON BEAU-FRERE, MES NEVEUX

A MES TANTES ET ONCLES

A TOUS LES MIENS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur ED. BENHAMOU

Professeur d'Hygiène, d'Hydrologie et de Climatologie

qui nous a accueilli pendant deux ans dans son Service d'Hôpital et dans son Laboratoire de la Faculté, qui nous a appris à aimer la Médecine, cette Science toujours en évolution, toujours nouvelle; et qui a su nous communiquer son enthousiasme de la recherche.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur LOMBARD

Professeur de Clinique Chirurgicale et Orthopédie

dont nous avons suivi avec intérêt les leçons si claires et si vivantes et que nous sommes heureux d'avoir comme Juge.

Monsieur le Professeur PORTES

Professeur de Physique Médicale

dont nous nous honorons d'avoir été l'élève et qui nous a toujours réservé le plus bienveillant accueil.

Monsieur le Professeur KEHL

Professeur agrégé d'Histologie

dont nous avons toujours apprécié les leçons si documentées et si savantes.

A NOS MAITRES DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A Mademoiselle le Docteur ANTOINE

à qui nous devons les examens de fond d'œil de nos observations.

Au Docteur NOUCHI

et aux Préparateurs du Laboratoire

de la Salle MAILLOT

en témoignage de reconnaissance pour le concours qu'ils nous ont apporté.

A NOTRE AMI ET CONFERENCIER

LE DOCTEUR FOURES

Trop tôt ravi à la science.

A NOS AMIS DE PROMOTION

AUX DOCTEURS S. TAIEB, V. GHIRLANDA, A. ARANZANA,

en souvenir des longues veillées d'étude que nous avons passées ensemble.

Introduction

Lorsqu'il y a deux ans notre Maître, le Professeur BENHAMOU *nous a proposé comme sujet de thèse « Contribution à l'Etude de l'Avitaminose C », nous avions l'intention de faire une étude purement clinique de la question. Nous crûmes donc que les signes cliniques de l'Avitaminose C, l'interrogation sur l'alimentation et l'Epreuve de Gothlin seraient des tests assez fidèles pour nous permettre d'étudier cette maladie de carence.*

Nous nous aperçûmes rapidement que sans une preuve biologique nous ne pourrions faire de recherches précises. Nous nous mîmes donc à étudier les différentes techniques qui nous permettaient d'affirmer notre diagnostic. L'épreuve de charge, le dosage au bleu de méthylène, nous parurent les techniques les plus simples et les plus sûres. L'appareillage monté dans un Laboratoire de la Salle Maillot nous permit de faire un très grand nombre de dosages, de suivre en collaboration avec le Laboratoire d'hématologie et la clinique, l'évolution de la maladie.

La guerre nous surprit au moment où nous nous essayions aux techniques cliniques qui permettaient d'affirmer les diagnostics d'Avitaminose A.B.K., au moment où nous proposions d'expérimenter sur l'animal. Nous regrettons d'être obligés de suspendre tous ces travaux, de rédiger notre thèse plus rapidement et dans des conditions qui n'ont peut-être pas permis d'y apporter tout le soin que nous aurions désiré.

Notre étude comprend quatre parties :

1° *Une partie destinée à l'étude de la Vitamine C, des techniques chimiques et biologiques qui permettent de la doser;*

2° *Une partie étudiant la Vitamine C chez l'homme sain;*

3° *Une partie relative à la pathologie de l'Avitaminose C.*

4° *Une partie thérapeutique.*

Ainsi, notre travail traitera des chapitres suivants :

LIVRE PREMIER

Chapitre premier. — *Historique.*

Chapitre II. — *Propriétés physiques et chimiques de la Vitamine C.*

Chapitre III. — *Technique biologique de l'étude de la Vitamine C.*

Chapitre IV. — *Technique chimique.*

Chapitre V. — *Preuves de l'Avitaminose C.*

LIVRE II

Chapitre premier. — *Besoins en Vitamine C de l'Homme.*

Chapitre II. — *Sources alimentaires de la Vitamine C.*

Chapitre III. — *Métabolisme de la Vitamine C.*

LIVRE III

Chapitre premier. — *Anatomie pathologique de l'Avitaminose C.*

Chapitre II. — *Les aspects cliniques du Scorbut.*

1° *La forme classique.*

2° *Les formes frustes :*

a) *Les formes hémorragiques;*

b) *L'anémie scorbutique;*

c) *Ostéopathies et arthropathies scorbutiques.*

Chapitre III. — *La Vitamine C dans les maladies.*

a) *Dans les maladies infectieuses;*

b) *Dans les maladies du sang;*

c) *Dans les maladies du tube digestif;*

d) *Vitamine C et immunité;*

e) *Vitamine C et glandes endocrines;*

f) *Vitamine C et cataracte.*

LIVRE IV

Les règles thérapeutiques.

La Vitamine C.

Physique et Chimie

I

Historique

Il y a environ trente ans, le problème de l'alimentation semblait résolu. On avait mathématiquement calculé le nombre de calories que dégageait chaque aliment, le nombre de calories qui étaient nécessaires à l'homme au repos, à l'homme au travail. L'homme n'était qu'une machine énergétique qui avait besoin de trois aliments essentiels, albumines, hydrates de carbone, graisses, pris dans certaines proportions. Mais lorsqu'on appliqua ces résultats à l'armée, aux prisonniers, à l'alimentation de l'enfant, de l'individu adulte, il y eut de véritables désastres. C'est ainsi qu'apparurent 200.000 cas de béri-béri dans l'armée japonaise au cours de la guerre russo-japonaise; qu'il y en eut dans les troupes anglaises au cours de l'expédition des Dardanelles.

Il existait donc quelque part quelque chose nécessaire à l'organisme, nécessaire à certaines activités et qui n'existait pas dans tous les aliments, et que l'on appela Vitamines.

Ces grandes expériences collectives modernes n'ont fait, du reste, que remettre en lumière de très vieilles notions.

La Vitamine C, peut-être parce qu'elle fut la plus vite et la mieux connue, peut-être parce que très fragile (c'est elle que notre alimentation de conserve, de repas vite faits à grand feu, a le plus vite vu disparaître), a été très étudiée ces dernières années, a été mise au point, et il y eut un très grand nombre de publications sur ce sujet.

L'Avitaminose C, le scorbut, est cependant connu depuis longtemps. Il semble qu'Hippocrate le connaissait déjà. Le scorbut fit de fréquentes apparitions en Europe, atteignit les armées en campagne, les habitants des villes assiégées, les marins au temps des longs voyages à voiles. L'armée de Saint-Louis fut décimée par ce mal lors de la 8e Croisade. L'expédition de Jacques Cartier ne fut sauvée que grâce à une décoction de bourgeons de pin qu'avait indiquée un naturel du pays. La garnison de Port-Arthur fut atteinte pendant la campagne russo-japonaise, et il y eut des cas fréquents lors de la guerre 1914-1918 dans les empires centraux et certaines villes assiégées comme Kut-el-Amara.

Dès 1671 un Français, Nicolas Venette écrivait : « En Norvège et dans les pays du Septentrion, on « envoie les scorbutiques dans les bois pour manger « des mûres, des fraises et des framboises. Ils ne « s'en retournent point que leur maladie ne soit « beaucoup diminuée... La cerise aigre, le citron, « l'orange, la grenade et les groseilles sont aussi des « fruits antiscorbutiques... On pourra mêler ce re- « mède avec un peu de rapure d'orange ou de

« citron, parce que ces fruits ont cela de propre « qu'ils sont directement opposés aux causes du « scorbut. »

Le Hongrois Kromer (1720) aboutit aux mêmes conclusions. Le Suédois Bachstrom (1734) pense qu'il n'y a qu'un seul remède, les végétaux verts : « Si vous pouvez en préparer une quantité suffi- « sante de sucs antiscorbutiques, si vous avez des « oranges, des citrons, ou le suc de ces fruits, vous « guérirez cette terrible infirmité sans aucune diffi- « culté. »

Partout où les individus, par négligence ou par nécessité, ne peuvent consommer de fruits ou de légumes verts, l'affection ne tarde pas à apparaître quel que soit le sol, le climat ou les individus.

Leroy de Méricourt (1874), médecin de la marine française, revient sur ces affirmations.

Ce n'est qu'en 1907 que l'étude du scorbut commence à faire de grands progrès. Hobst et Frohlich constatèrent que le cobaye pouvait servir d'animal d'expérience pour l'étude du scorbut. En le nourrissant avec des graines ils réalisèrent un syndrome grave caractérisé par des hémorragies multiples qui conduisaient à la mort en vingt-cinq jours.

L'administration de certains aliments détermina une amélioration rapide.

Ces auteurs fournirent ainsi une première condition pour l'étude de la nature chimique de la V.C. Les techniques de Cohen et Mendel, de Campbell

et Shermann, de Hojer, de Harris, rendirent possible la mesure de l'activité antiscorbutique d'une façon quantitative suffisante.

Cependant, l'isolement de la V.C. à partir des produits naturels rencontra de grandes difficultés, l'extraordinaire fragilité de ce principe, la faculté de son oxydation à l'air semblait un obstacle insurmontable.

En 1931 cependant, Bezssonoff en France, King et Zilva en Angleterre, réussirent à concentrer le produit.

Rugh, en 1931, affirme que le produit antiscorbutique n'est autre qu'un dérivé de la narcotine. Ces résultats n'ont plus maintenant d'intérêt.

C'est Tillmanns qui le premier, en 1932, fit remarquer l'étroite corrélation qui existait entre le produit réducteur vis-à-vis du dichlorophénolindophénol que l'on trouvait dans les plantes et la valeurs antiscorbutique des aliments.

Presque en même temps Wangh et King, Sviberly et Szent Gyorgyi, les uns à partir du citron, les autres à partir des surrénales, trouvèrent l'acide héxuronique, protecteur contre le scorbut. Wangh et King montrèrent que c'était le même produit. Szent Gyorgyi, du reste, étudiant les respirations tissulaires, avait extrait un produit réducteur de nombreux fruits et du paprika depuis 1928, mais il ne connaissait pas alors sa valeur antiscorbutique.

Une étape importante de l'histoire de la V.C. était franchie. La structure moléculaire, la synthèse et la production commerciale suivirent rapidement.

II

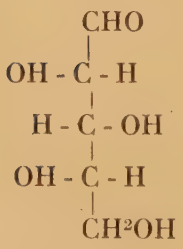
Propriétés Physiques et Chimiques de la Vitamine C.

La formule de la Vitamine C fut établie en 1933 par Haworth, Hirst, Karrer, Micheel et Kraft.

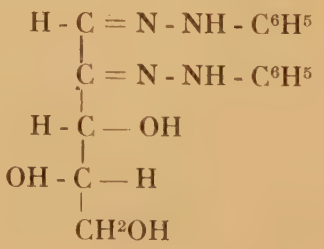
Reichstein obtint la synthèse du l-xylose en passant par le stade xylosazone, xylosone, nitrile de xylosone et Vitamine C.

Actuellement, une technique particulièrement heureuse permet la synthèse à partir du glucose. Ainsi la Vitamine C ne s'obtient plus par la méthode de l'extraction des végétaux, méthode coûteuse et limitée, mais par synthèse chimique, ce qui permet de la vendre à faible prix.

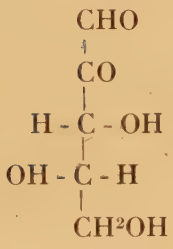
1. *Xylose.*



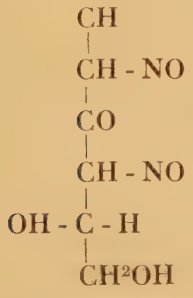
2. *l Xylosazone.*



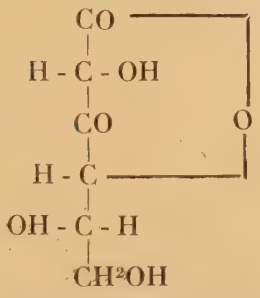
3. *Xylosone.*



4. *Nitrile de Xylosone.*



5. *Acide ascorbique.*



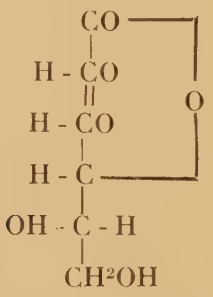
Ainsi constitué, l'acide ascorbique possède une propriété physique importante, une propriété chimique importante.

Propriétés physiques. — La plus importante est sa solubilité dans l'eau, l'acétone, l'alcool, et son insolubilité dans les corps gras. Cela explique sa répartition dans le règne végétal et animal. Plus accessoirement, l'acide ascorbique n'est pas adsorbable par les milieux adsorbant la Vitamine B, mais il est adsorbé par le charbon poreux.

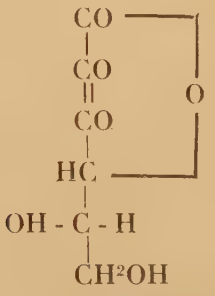
Il est levogyre et cristallise en aiguilles ou en plaques sans couleur suivant le solvant et la vitesse

de cristallisation. Son point de fusion est + 192°. Son pouvoir rotatoire en solution aqueuse + 24°, en solution alcoolique + 48°.

Propriétés chimiques. — La propriété chimique la plus importante de l'Acide ascorbique est son pouvoir oxydo-réducteur. La formule chimique peut en effet s'écrire sous la forme diénolique



Cette fonction diénolique permet à l'Acide ascorbique de perdre 2H, devenant ainsi l'acide déhydroascorbique :



La transformation de l'Acide ascorbique en acide déhydroascorbique est réversible. Une oxydation plus poussée donnerait une formule irréversible avec décarboxylation. C'est cette transformation ré-

versible qui explique le rôle joué par l'Acide ascorbique dans le transport de l'hydrogène. Suivant que l'Acide ascorbique se transforme en déhydroascorbique ou suivant que l'acide déhydroascorbique se transforme en Acide ascorbique, il y a extraction ou libération dans le milieu de 2H. Or ce rôle de transporteur d'hydrogène est indispensable à la vie cellulaire.

Les aliments sont stables dans les conditions de pH et de température de la vie. Pour qu'ils puissent brûler, s'oxyder, il faut leur fournir l'oxygène sous une forme spéciale. Les réactions d'oxydation, de combustion, sont en fait modifiées par la présence de péroxydase, qu'il est facile de déceler. La teinture de gaïac vire au bleu en présence de péroxydase si l'on y ajoute un oxydant comme l'eau oxygénée.

L'oxygène modifié par la péroxydase n'entre pas directement en combinaison avec l'aliment, mais passe par l'intermédiaire de l'Acide ascorbique. Szent-Gyorgyi a mis sur pied une expérience simple pour le montrer. Le jus de rave est riche en peroxydase : il y ajoute de la teinture de gaïac puis de l'eau oxygénée. Au début, rien ne se produit : l'oxygène a été capté par un réducteur qu'il isola plus tard, et qui n'est autre que l'Acide ascorbique. Mais au bout d'un moment la teinture de gaïac vire au bleu. L'oxygène a enlevé les deux molécules d'hydrogène de l'Acide ascorbique, le transformant en acide déhydroascorbique. Celui-ci prélève à son

tour les deux molécules sur l'aliment qu'il s'agit d'oxyder, et redevient Acide ascorbique. On peut donc établir la formule suivante :

O ⟶ péroxydase ⟶ Acide ascorbique
Acide ascorbique ⟵ H^2 ⟵ aliment

L'acide ascorbique se retrouve donc à la fin comme au début, il a simplement joué le rôle de transporteur d'hydrogène. Cet hydrogène, s'il est brûlé, sert comme énergétique ; s'il est conservé, il sert à la synthèse de la matière vivante.

La réversibilité des réactions implique un état d'équilibre : par suite, il existe un rapport entre les formes oxydées et réduites du système. Si l'on change le rapport entre le réducteur et sa forme oxydée, tout le reste étant constant, il y a un changement de potentiel du complexe.

Le potentiel d'oxydo-réduction est donc la différence de potentiel entre le milieu considéré et l'électrode d'H étalon. On appelle *rH* cette différence de potentiel et, pour simplifier la notation, on lui donne comme valeur le logarithme de l'inverse de la pression d'hydrogène.

Le rH est l'une des constantes les plus importantes de la vie cellulaire. Des micro-injections intra-cellulaires de colorants dont les virages correspondent à un certain rH montrent que le pH étant à 7, donnent un rH = 17. Or, l'Acide ascorbique et l'acide déhydroascorbique formeraient au pH = 7 un complexe de rH = 17. Ce complexe jouerait le rôle de tampon.

Tout ce processus explique le rôle primordial de l'Acide ascorbique dans les phénomènes vitaux.

Le pouvoir réducteur de l'Acide ascorbique donne un certain nombre de réactions plus ou moins caractéristiques du corps. Ainsi l'Acide ascorbique réduit à froid la liqueur de Fehling, le permanganate de potasse, le nitrate d'argent. Par contre, Barron, De Meïo et Klamperer ont montré que l'Acide ascorbique n'était pas oxydé lorsqu'il était exposé à l'air libre au pH 7,6 à moins qu'il n'existe dans la solution des traces d'un catalyseur comme le cuivre ou le fer.

L'Acide ascorbique est réversiblement oxydé par un certain nombre de produits organiques tels que le bleu de méthylène, les quinones et les teintures d'hydroquinones, de produits inorganiques comme le Cu^{++}, le Fe^{+++}, le Hg^{++}. Cet acide réversiblement oxydé peut être réduit par des corps comme l'H^2S, la cystéine, le glutathion.

En dehors de cette oxydation chimique, Lévy et Fox ont montré que l'on pouvait en provoquer une autre par l'intermédiaire d'un charbon spécial, le « norite charcoal ». La réaction est rapide et proportionnelle à la quantité de charbon. Elle n'est donc pas identique à celle qui se produit en présence de cuivre. On pense que c'est l'oxygène occlus à la surface du charbon qui agit directement.

III

Technique Biologique de l'étude de la Vitamine C.

L'étude d'une vitamine comprend :

1° La reproduction expérimentale de l'Avitaminose spécifique ;

2° La guérison de cette avitaminose expérimentale ;

3° L'étude et la valeur des aliments qui contiennent cette vitamine ;

4° Les tests cliniques et chimiques qui permettent de dépister l'avitaminose chez l'Homme.

1. *Reproduction expérimentale.*

Tant que l'Avitaminose C n'a été connue que cliniquement, son étude n'a pas fait de grands progrès. Des moyens empiriques ont permis quelquefois de guérir ce fléau, mais il manquait des bases pour pouvoir bien étudier cette maladie.

Le point de départ de toute étude expérimentale a été la découverte de l'animal réactif, car tous les animaux ne se carencent pas en Acide ascorbique.

En 1907, Holst et Frohlich étudiaient les causes du béri-béri des navires. Ils nourrirent des cobayes de graines de céréales, de gruaux, de graines de toutes sortes. Malgré cela, les cobayes mouraient en 25 à 30 jours. Ils présentaient des hémorragies interstitielles, une fragilité des os avec véritables fractures spontanées et des altérations de la moelle osseuse et des cartilages de conjugaison. Ils faisaient en somme un véritable scorbut. Ces lésions étaient du reste guéries si l'on donnait des aliments antiscorbutiques.

Ces études ont été continuées par Weil et Mouriquand, Furst, Chick et Hunne, Mac Collum et Pitz, Funck, Given et Cohen, Cohen et Mendel, Hess et Unger.

Le cobaye mis au régime scorbutigène met quelque temps à s'accoutumer. Au début il présente une chute de poids, un arrêt de croissance, mais assez rapidement ces phénomènes cessent; le poids s'établit en plateau, l'animal, semble en parfaite santé.

Vers le 20e jour l'appétit diminue. L'animal prend un aspect malade, se met en boule, ne bouge plus, le poil hérissé. Les jointures se tuméfient de plus en plus, deviennent douloureuses, l'animal poussant des cris à la moindre palpation. Le poil devient terne. L'état général périclite. Des fractures spontanées ou des fractures apparaissant à la moindre occasion, portent généralement sur l'extrémité des épiphyses, surtout au niveau du train postérieur. Les gencives deviennent rouge violacé, se tuméfient,

les dents tombent, et la mort survient au milieu d'une cachexie profonde en 25 à 30 jours.

A l'autopsie, deux lésions dominent : les hémorragies intersticielles et la raréfaction osseuse. Les hémorragies existent dans tous les viscères, les muscles, sous le périoste. Les cartilages articulaires et costaux sont violacés, la moelle est diffluente. L'os est raréfié surtout au niveau des épiphyses, et les aréoles spongieuses deviennent de véritables lacs.

Ceci est le tableau clinique moyen. Parfois l'évolution est beaucoup plus rapide, parfois beaucoup plus lente. Jusqu'à la période de cachexie terminale, les antiscorbutiques peuvent transformer l'évolution.

Mme Raudoin et Simonet, étudiant plus à fond les les questions biologiques, ont constitué des régimes types.

Un repas type doit comprendre :

1° L'énergie nécessaire à l'organisme représentée par les albumines, les graisses, les hydrates de carbone ;

2° Les substances élémentaires fondamentales comprenant :

a) Les éléments minéraux indispensables ;

b) Certains acides aminés essentiels, ayant des noyaux que l'organisme ne peut synthétiser;

c) Toutes les vitamines sauf celle à étudier.

3° Les substances de lest.

Voici un régime scorbutigène de Mme L. Raudoin:

Farine de haricot blanc	83 gr. 5
Levure de bière sèche	3 gr.
Graisse de beurre purifié	5 gr. 5
Chlorure de sodium	1 gr.
Lactate de calcium	5 gr.
Substance de lest (papier filtre) .	2 gr.

Ceci a été la première étape de l'étude de la V.C. Il a fallu plus tard adapter cette étude biologique à la recherche et au dosage de la V. C. dans le régime animal et végétal, au dépistage des aliments riches en V. C. et des aliments n'en contenant pas. Cette étude biologique devait permettre l'étude de la répartition de la V.C. dans les différents tissus.

Il s'agissait en somme de transformer une expérience biologique qualitative en une expérience biologique quantitative. Plusieurs moyens ont été proposés :

1) Protéger l'animal contre le scorbut par l'aliment à étudier. C'est la méthode de protection.

2) Guérir l'animal avec ce même aliment. C'est la méthode curative.

1) *Méthode préventive.*

Pour tous les dosages biologiques, il faut prendre des animaux de même poids, de même âge. Il faut

ensuite avoir une substance riche en vitamine C. et qui sert d'étalon. Le même étalon devra servir pendant toute la durée de l'expérience. Il s'est réuni à la S.D.N., en 1931, une conférence internationale pour l'étalonnage des vitamines. A la suite de cette conférence, il a été décidé que pour la V.C., le jus frais de citron simplement décitraté servirait d'étalon. En réalité, n'importe quel autre étalon peut servir, pourvu qu'on l'emploie pendant toute la durée de l'expérience. Actuellement, on peut employer la V.C. synthétique. Le choix des animaux et le choix de l'étalon étant fait, on procédera comme suit :

On divisera les animaux en trois lots :

— Le lot A recevra une alimentation complète normale composée du repas artificiel et de l'alimentation étalon en quantité suffisante. Pendant toute l'expérience, ces animaux seront en santé parfaite.

— Le lot B est mis à un régime scorbutigène tel que celui de Mme Raudoin par exemple. Au bout d'un certain temps, les animaux vont présenter les signes déjà cités et mourir.

— Le lot C est soumis au même régime scorbutigène mais reçoit en plus l'aliment que l'on veut étudier à dose variable.

Résultats. — Il faudra faire un premier essai quantitatif pour savoir si l'aliment contient ou non la V.C. Si les cobayes du lot C se conduisent comme ceux du lot B, s'ils ont les mêmes lésions à la même

date. C'est que l'aliment que l'on étudie ne contient pas de vitamine C.

Si les lésions apparaissent plus tard c'est que l'aliment contient de la V.C. mais en quantité insuffisante. Il faudra augmenter les doses de l'aliment jusqu'à ce que le lot C se porte comme le lot A. Si en effet le lot C se maintient en parfaite santé comme le lot A, c'est que l'aliment à examiner contient au moins autant de V.C. que l'étalon.

2) *Méthode curative.*

Dans cette méthode, les animaux sont toujours divisés en trois lots mais le lot C ne reçoit pas d'aliment à examiner, il est soumis au même régime carencé que le lot B jusqu'à apparition des signes de scorbut. On leur donne ensuite des quantités progressivement croissantes de l'aliment à examiner. On note le temps de guérison. On estime la valeur de l'aliment à examiner en comparant les résultats obtenus avec ceux que donnent des animaux nourris avec des quantités connues de V.C. ou d'étalon.

3) *Méthode dentaire.*

Hojer a proposé une méthode basée sur l'examen histologique des dents. Il a décrit un certain nombre de degrés de scorbut basé sur l'état de désorganisation des odontoblastes, l'irrégularité, la largeur, la structure de la dentine, le degré de décalcification de la prédentine. Pour cette méthode, on prend

des cobayes sains de 250 à 300 grs. On les divise en trois lots :

— Le premier lot reçoit un régime normal.

— Le deuxième lot reçoit un régime scorbutigène et une quantité connue de V.C.

— Le troisième lot reçoit ce même régime scorbutigène et une quantité connue de l'aliment à examiner.

Après 15 jours, on sacrifie tous les animaux. On fait une coupe horizontale de la racine de l'incisive. On colore à l'hématéine-éosine et on évalue le degré de carence.

Résultats de ces méthodes

Si ces méthodes biologiques ont fait faire le premier pas à l'étude de la Vitamine C, à cause de leur spécificité, elles ont été très vite remplacées par les techniques chimiques moins spécifiques peut-être mais plus rapides et plus fines. Les techniques biologiques sont sujettes à erreur car elles sont soumises à l'appréciation d'un individu, et qu'il est difficile de pouvoir juger de la protection ou de la guérison complète d'un animal. On ne connaît pas l'état initial de saturation de l'animal. De même on n'est pas sûr de la quantité de Vitamine qui est absorbée et de celle qui est excrétée, détruite au niveau du tube digestif ; on ne peut donc savoir exactement la quantité de V.C. qui a été utilisée par l'animal.

L'expérience des chercheurs, leur matériel joue donc un grand rôle. Ce sont d'autre part toujours des expériences extrêmement longues.

Cependant ces techniques ne sont pas inutiles car elles ont permis la concentration et l'isolement de la Vitamine C. Elles ont permis l'étude de la répartition de la V.C. dans le règne animal et végétal. Mais, malgré cela, ces techniques biologiques cèdent de plus en plus la place aux techniques chimiques.

IV

Technique Chimique

Si les techniques biologiques ont été utilisées surtout pour connaître la valeur antiscorbutique de chaque aliment, les méthodes chimiques ont permis des recherches cliniques qui ont mis en relief la présence de scorbut fruste monosymptomatique. Elles ont donc aidé le clinicien à déceler la carence alimentaire.

La propriété essentielle utilisée au cours de tous les procédés chimiques est le pouvoir oxydo-réducteur de l'acide ascorbique. Il existe de nombreuses méthodes, nous ne ferons que résumer les principales, nous réservant une plus longue discussion pour les deux essentielles qui se partagent actuellement la faveur des auteurs.

PROCEDE IODOMETRIQUE

Principe. — L'iode oxyde l'acide ascorbique et la réaction est quantitative. La solution d'iode employée est une solution $\frac{N}{200}$ dont 1 cc. oxyde exactement 0 mg. 44 d'acide ascorbique. Pour détermi-

ner plus facilement la fin de la réaction on pourra employer de l'amidon qui, par sa coloration bleu intense, permettra de déceler la trace d'iode en excès.

Critiques. — Cette technique est très bonne en solution pure et permet rapidement de connaître la valeur de cette solution. Mais dans les liquides biologiques, l'iode se fixe sur les doubles liaisons, sur les dérivés sulfurés, les dérivés aromatiques et cette réaction n'a par conséquent plus aucune valeur. Elle est cependant employée comme nous le verrons plus tard, dans l'étalonnage des réactifs des autres procédés.

Méthode de BEZSSONOFF

Cette méthode, encore employée par certains laboratoires, est cependant de plus en plus abandonnée.

Principe. — L'acide ascorbique réduit un réactif phosphomolybdotungstique en produisant une réaction violette.

La coloration est comparée à celle donnée par l'hydroquinone. On dose par comparaison en employant comme unité la coloration violette donnée par une solution de 0,001 mg. d'hydroquinone par cm^3 en présence d'un excès de réactif, c'est l'unité hydroquinone ou U.H.

Méthode de TAUBER & KLEINER

Principe. — L'acide ascorbique réduit le ferri-

cyanure de potassium. Le ferrocyanure de potassium formé réagit sur une solution ferrique en formant du Bleu de Prusse.

Technique. — A 5 cc. de la solution à doser on ajoute 2 cc. de ferricyanure de potassium.

A 5 cc. d'une solution étalon d'acide ascorbique on ajoute 2 cc. de ferricyanure de potassium.

Ces deux tubes sont mis au bain-marie à 40° pendant 3 minutes. On ajoute 5 cc. de gomme-gutte ferrique. Il y a coloration bleue. On fait un dosage colorimétrique.

Cette réaction a été employée par MASON. Bien que semblant aussi spécifique que celle de TILLMANNS, elle est peu employée.

Méthode de GRACE MEDES

Principe. — Réduction de l'acide phosphotungstique par l'acide ascorbique.

La réaction se fait aussi avec les dérivés sulfurés, mais on peut les précipiter par addition de formol. SHINOHARA et PADIS dosent successivement l'acide ascorbique, la cystéine et la cystine.

Dans un premier temps, ils dosent la somme : acide ascorbique + cystéine.

Dans un deuxième, ils précipitent la cystéine par le formol et font un nouveau dosage.

Dans un troisième, ils transforment la cystine en cystéine par addition de SO^3HNa. On fait un nouveau dosage.

Ce dosage est un dosage colorimétrique. On peut prendre comme étalon soit l'acide ascorbique, soit de la cystéine, l'intensité de coloration étant la même.

En réalité, dans cette réaction on dose d'autres corps réducteurs.

Méthode de LAPORTA

Principe. — L'acide ascorbique réduit le réactif 1 phospho 18 tungstique à 40° en donnant une coloration bleue.

Ce dosage s'effectue au colorimètre photoélectrique de LANG.

Critiques. — WACHOLDER et PODESTA ont étudié cette méthode. Ils ont trouvé qu'elle donnait des chiffres inférieurs à la technique de TILLMANNS. Ils en concluent à sa plus grande spécificité. En réalité, ni LAPORTA, ni WACHHOLDER, ni PODESTA n'ont donné de précisions suffisantes.

Méthode de FUJITA, SWATAKE & MIYATA

Principe. — L'acide ascorbique donne, en présence de soude avec le réactif tungstique de FOLIN, une coloration bleue. Ce dosage est un dosage colorimétrique.

Cette méthode a été étudiée en solution pure par les auteurs. Ils ont aussi étudié l'influence de certaines substances (cystéine, acide urique, di et trinitrophénol). Ils concluent que cette méthode donne des résultats plus spécifiques que celle de TILL-

MANNS. M. Marcel FERRAND, dans sa thèse, a repris cette technique. Il lui a fait subir certaines modifications :

1) Substitution au dosage colorimétrique qui est difficile dans les milieux biologiques, un dosage volumétrique calqué sur la méthode de JONESCO, BIBESCO, POPESCO.

2) La fabrication extemporanée d'acide métaphosphorique qui se conserve mal en solution.

M. Marcel FERRAND a montré que si cette méthode était fidèle pour les solutions pures ou les liquides biologiques simples comme le jus de citron, il n'en est pas de même pour les liquides complexes comme les extraits de végétaux.

Il existe encore deux méthodes, les plus répandues :

1) L'une employant les 2 - 6 dichlorophénol indophénol, la première en date, de TILLMANNS.

2) L'autre employant le bleu de méthylène, de MARTINI et BONSIGNORE.

Méthode de TILLMANNS

Principe. — Le dichlorophénol indol est bleu en solution alcaline, rouge en solution acide. Il oxyde, quantitativement, l'acide ascorbique. Il se transfor-

me alors en un dérivé incolore, suivant la réaction suivante :

$$CH^2OH - CHOH - CH - COH - = COH - CO + O =$$
$$\quad\quad\quad

ce qu'une teinte rose persistant plus de 30 secondes apparaisse.

Résultats. — Si cette réaction donne de bons résultats pour les solutions pures d'acide ascorbique et pour les liquides biologiques simples. il n'en est pas de même pour les liquides complexes. En effet, le dichlorophénol indophénol est réduit non seulement par l'acide ascorbique mais aussi par certains phénols, par la cystéine, le glutathion.

Madines et V. Euler ont étudié la décoloration de l'acide ascorbique, de la réductone de l'acide déhydroxymaléique et certains composés sulfurés sur plusieurs indophénols, le 2-6 dichlorophénol indophénol, le 2-6 dibromophénol indophénol et le phénol indophénol. Ils ont montré que c'était le 2-6 dichlorophénol indophénol qui avait le plus de spécificité.

On a appliqué cette méthode aux liquides biologiques complexes comme l'urine. Or l'urine contenant des thiosulfates, de la cystéine, du glutathion, les résultats de pareils dosages sont extrêmement faux. Certains auteurs ont publié des résultats à plusieurs décimales alors que le taux d'erreur dû seulement à la difficulté de l'appréciation du virage est de 20 %. D'autre part, la présence d'autres corps réducteurs vis-à-vis de ce réactif donne des valeurs doubles ou triples de la valeur réelle.

Dans ces conditions, cette méthode ne peut avoir de valeur que si ces autres substances sont éliminées.

Méthode de TILLMANNS modifiée

Pour éliminer ces substances, EMMERIE et VAN EKELEN ont utilisé l'acétate mercurique. Or l'acétate mercurique oxyde l'acide ascorbique et ces auteurs ont été conduits à faire passer un courant d'hydrogène sulfuré pour le réduire.

De nombreux auteurs ont repris cette méthode.

Mac HENRI et GRAHAM, VON EULER et MALINBERG, GABBE s'aperçoivent qu'on ne retrouve pas en totalité l'acide ascorbique. Les uns pensent que l'acide ascorbique oxydé ne peut être réduit par l'hydrogène sulfuré, d'autres pensent qu'il est adsorbé sur le précipité de sulfure de mercure ou qu'il forme avec le mercure un dérivé mercurique.

TAUBER et KLEINER emploient le ferricyanure de potassium pour l'oxydation de l'acide ascorbique. Ils auraient obtenu de bons résultats.

EMMERIE et VAN EKELEN ont attiré l'attention sur l'importance du facteur temps et de la neutralisation avant l'addition de l'acétate mercurique.

DEWJATNIN et M.-W DOROSCHENKO ont proposé la défécation par l'acétate neutre de plomb. Ils opèrent en présence de CO^2, ceci rendant inutile l'emploi de H^2S.

D'après EMMERIE et VAN EEKELEN, cette méthode ne serait pas quantitative.

Voici la technique modifiée, par défécation préalable à l'acétate mercurique.

Réactifs. — 1° Acétate mercurique à 20 %.

2° Acide trichloroacétique à 20 %.

3° Solution de 2-6 dichlorophénol indophénol.

4° CO^3Ca pur.

Technique. — 1er temps. — Neutralisation.

On prend 25 cc. du liquide à examiner, on y ajoute 12 cm^3, 5 d'acide trichloroacétique à 20 % et un excès de CO^3Ca. On laisse dégager le CO^2.

2e temps. — Défécation.

On ajoute alors 10 cm^3 de la solution d'acétate mercurique. On centrifuge. On décante. On reprend le précipité par de l'eau distillée. On centrifuge de nouveau. On décante. On réunit les deux liquides.

Le 2e temps ne doit pas durer plus de 5 minutes.

3e temps. — Réduction de l'acide ascorbique oxydé.

On fait passer un courant d'H^2S pendant une heure environ. On sépare le précipité de sulfure par centrifugation et décantation.

4e temps. — Chasse de l'excès d'H^2S par un fort courant d'azote.

5e temps. — Titrage.

L'H^2S réduit le dichlorophénol indol, il faut donc en vérifier l'absence soit par des tests simples comme le test au nitroprussiate ou à l'acétate de plomb, soit par une réaction plus fine (d'après Pascal).

On prélève une partie du liquide, on y ajoute le 1/10e de son volume de HCl concentré. On ajoute quelques grains de diméthylparaphénylénédiamine puis deux ou trois gouttes de $FeCl^3$ à 1 %. En présence de traces de H^2S, il se forme du bleu de méthylène.

En réalité, il faudra d'abord oxyder l'acide ascorbique par H^2O^2 car il réduirait le bleu de méthylène.

La titration s'effectue alors comme par la méthode de Tillmanns simple. Le virage est alors plus visible. On peut effectuer trois dosages consécutifs.

La concentration du liquide à analyser ne doit pas dépasser 4 mg. d'acide ascorbique pour 100 cc. Au-dessus de cette concentration, l'erreur augmenterait rapidement.

Résultats. — Les essais faits par M. Marcel Ferrand ont montré que les substances sulfhydrilées sont complètement éliminées. Les pertes en acide ascorbique ne seraient pas importantes.

Le traitement par l'acétate neutre de plomb provoquerait des pertes considérables.

Cependant certains autres auteurs estiment que les pertes en acide ascorbique sont importantes. Quoi qu'il en soit, on ne peut attribuer au seul acide ascorbique un pouvoir réducteur vis-à-vis du dichlorophénol indol. D'autre part, d'autres substances réductrices peuvent prendre naissance sous l'influence du traitement à l'H^2S.

Méthode de MEUNIER

Si EMMERIE et VAN EEKELEN ont essayé d'éliminer par des procédés chimiques la cystéine et le glutathion, MEUNIER, sans défécation préalable, étudie la cinétique de la décoloration. A l'aide de son électrophotomètre, il étudie la courbe de décoloration du 2-6 dichlorophénol indophénol par l'acide ascorbique en solution pure, par la cystéine et le glutathion en solution pure. La première lecture est faite 15 secondes après le mélange avec le colorant.

L'acide ascorbique a terminé son action sur le colorant tandis que la cystéine et le glutathion ont une action beaucoup plus prolongée. (Fig. 1.)

C'est de ces propriétés que MEUNIER a déduit une technique de dosage.

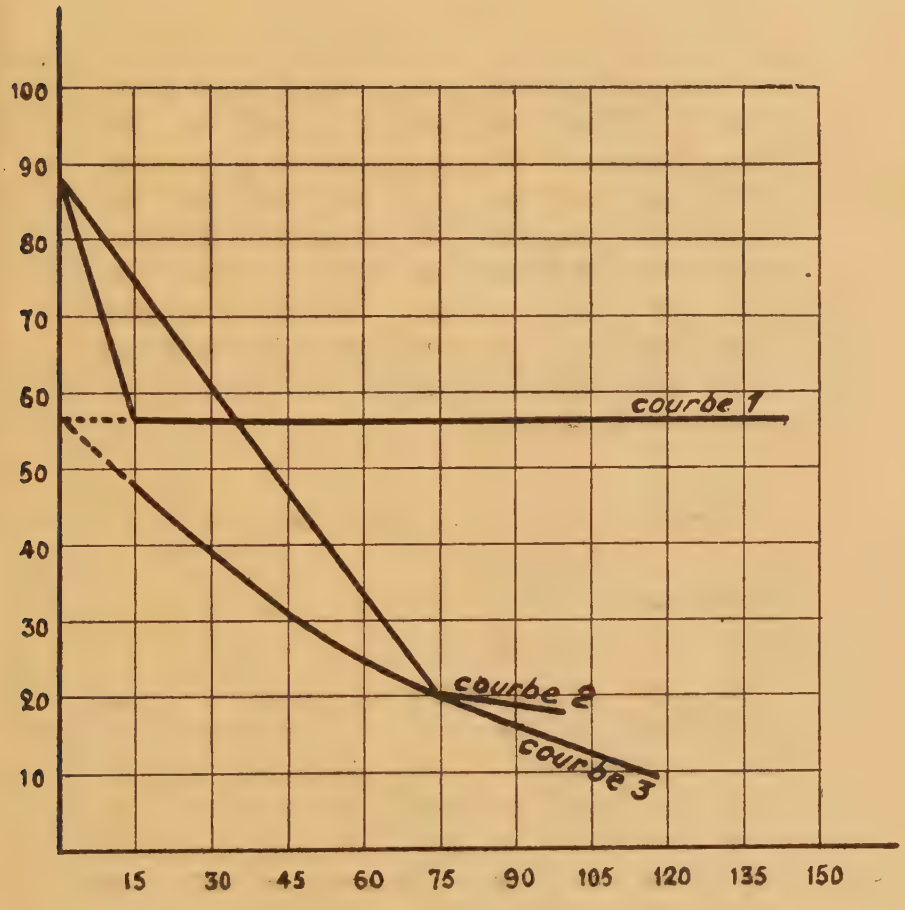


FIGURE 1

Courbe 1 = 25 Y d'acide ascorbique pur.

Courbe 2 = 200 Y de cystéine pure.

Courbe 3 = Mélange des deux.

Meunier étudia ensuite la manière de se comporter d'une quantité X d'acide ascorbique mélangée avec une quantité Y de cystéine et de glutathion; en même temps il étudie la courbe de cette même quantité X d'acide ascorbique en solution pure. La première lecture est toujours faite 15 secondes après le mélange. Le premier point d'abcisse est donc toujours 15 secondes. L'extrapolation de la courbe du mélange rencontre l'axe des ordonnées en un point M ; l'extrapolation de la courbe de l'acide ascorbique pur rencontre aussi l'axe des ordonnées en ce point M.

Ceci est toujours exact à condition que $\frac{X}{Y}$ ne dépasse pas un certain rapport que l'on peut déterminer expérimentalement.

Ainsi donc, on connaît le point d'abcisse à la première lecture; c'est 15 secondes : le point d'ordonnée à ce moment est le chiffre donné par l'électrophotomètre. La connaissance de l'ordonnée au temps $T = 0$ et la connaissance du point M permettent de calculer la teneur en acide ascorbique de la solution à examiner (Fig. 2). Nous exposerons la technique tout à l'heure.

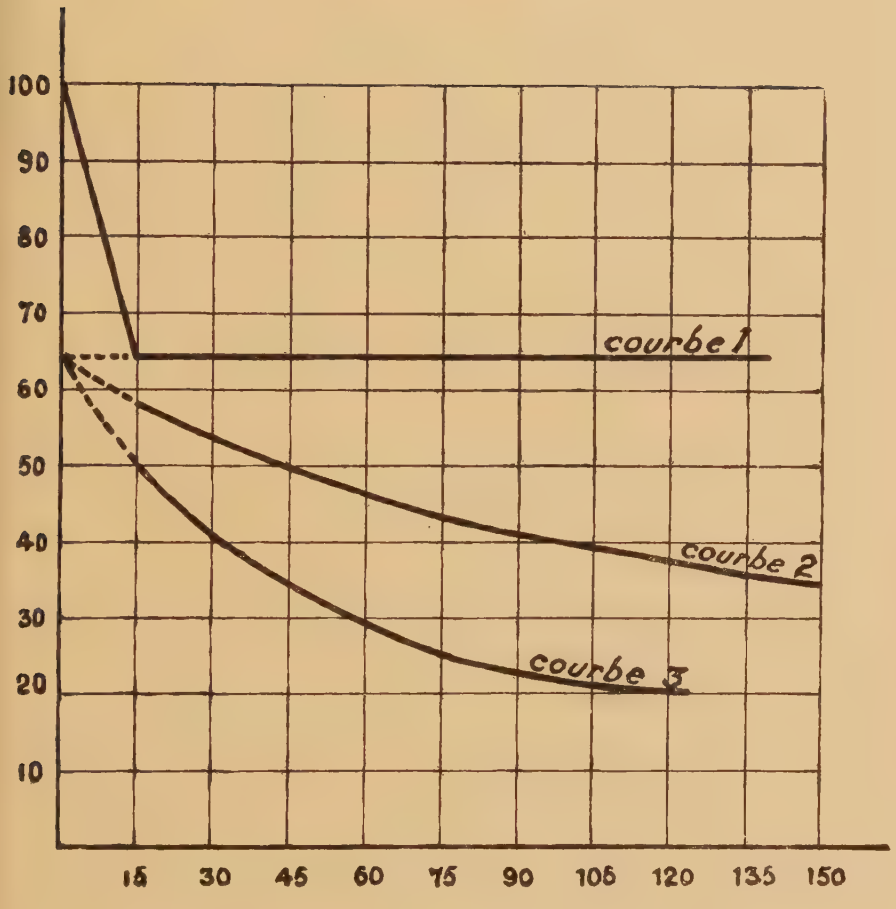


Fig. 2

Courbe 1 = 25 Y d'acide ascorbique pur
Courbe 2 = 25 Y d'a. ascorbique pur + 113 Y de glutathion
Courbe 3 = 25 Y d'a. ascorbique pur + 250 Y

Réactifs.

Solution 1 :

PO^3H	2 gr.
CCl^3COOH	4 gr.
H^2O q.s.p.	100 cm^3

Solution 2 :

PO^3H	4 gr.
CCl^3COOH	5 gr.
H^2O q.s.p.	100 cm^3

Solution 3 (tampon pH 4,0) :

5 volumes de CH^3COOH à 60 gr. par litre ;

1 volume de $CH^3COONa, 3H^2O$ à 82 gr. par litre.

Solution 4 (tampon pH 7,1) :

PO^4H^2K — M/5	50 cm^3
NaOH — M/5	32 cm^3
H^2O q.s.p.	100 cm^3

Solution de dichlorophénol indophénol :

Indophénol	5 mg.
Solution 4	1 cm^3
H^2O q.s.p.	50 cm^3

Notations.

n H^2O = nombre de divisions données par l'électrophotomètre pour l'absorption de l'eau distillée.

n = coloration de base de la prise d'essai sur laquelle on fait l'expérience.

N = coloration donnée par la solution de dichlorophénol indophénol.

M est l'extrapolation des courbes.

X est l'ordonnée à l'origine des courbes au temps T = 0.

Technique du dosage. — Faire l'extraction de l'acide ascorbique au moyen de la solution 2. En prélever une quantité inversement proportionnelle à sa richesse en acide ascorbique. Compléter à 10 cm^3 avec la solution 3. En prendre 5 cm^3 et mesurer la coloration de base *n* à l'électrophotomètre : *n* est différent de n H^2O puisque le liquide d'extraction est toujours plus coloré que l'eau distillée.

n — nH^2O représente l'opacité de la prise d'essai.

On ajoute 1/cm^3 d'indophénol, et l'on fait une première lecture 15 secondes après. On suit de 15 secondes en 15 secondes la décoloration. On construit la courbe. Le point M se construit graphiquement (Fig. 3).

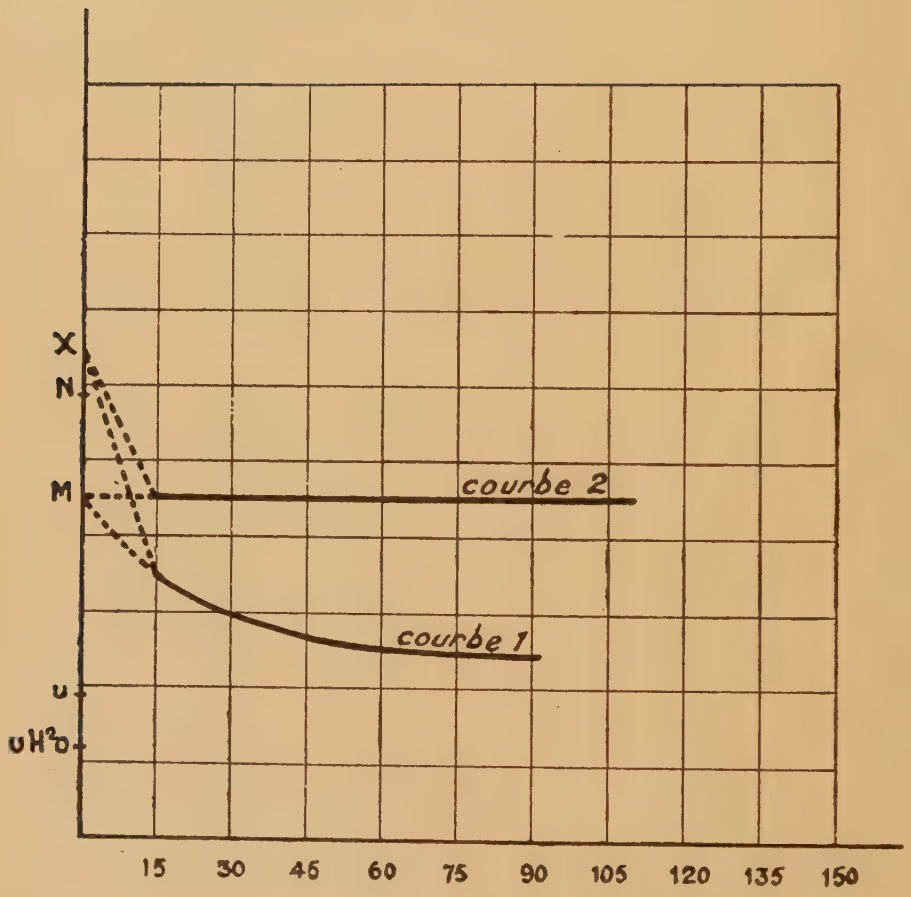


Fig. 3

Calculs. — Le point X est plus grand que N puisque la prise d'essai possède une certaine opacité. Il est facile de déterminer cette opacité puisque l'opacité des 5 cm^3 de la prise d'essai est $n - nH^2O$. Or, ces 5 cm^3 ont été dilués à 6; par suite, l'opacité

est devenue $(n - nH^2O)\frac{5}{6}$.

X est donc égal à $(n - nH^2O)\frac{5}{6} + N$.

Or la décoloration due à l'acide ascorbique seul serait égale à X — M. Soit: $(n - nH^2O)\frac{5}{6} + N - M$.

L'étalonnage de l'appareil permet de connaître la valeur d'une division et, par suite, d'avoir immédiatement la valeur en acide ascorbique.

Discussion. — Cette modification de la méthode de Tillmanns a l'avantage de laisser en place la cystéine et le glutathion, de ne pas employer de défécation qui entraîne une certaine quantité d'acide ascorbique, de ne pas réduire l'acide ascorbique par l'H^2S entraînant ainsi la réduction d'autres corps qui agissent à leur tour sur le réactif coloré. Ici, on suit physiquement une décoloration et l'on en déduit mathématiquement la quantité d'acide ascorbique. Il semble donc que cet élégant moyen de dosage soit plus juste. Nous nous proposions de l'expérimenter, mais le temps nous a manqué.

Méthode de MARTINI & BONSIGNORE

Nous venons de décrire l'une des deux méthodes les plus employées, la méthode de TILLMANNS avec ses deux modifications de EMMERIE, VAN EEKELEN et de MEUNIER. La méthode de MARTINI et BONSIGNORE, la deuxième, utilise le bleu de méthylène.

Principe. — L'acide ascorbique en solution acide décolore le bleu de méthylène sous l'influence d'une lumière intense. Celui-ci se transforme en sa leucobase incolore.

C'est du reste une réaction réversible, et la recoloration se produit si l'on supprime la lumière intense.

Réactifs.

1) Solution tampon :

Citrate de soude	30 gr.
Bicarbonate de soude	8 gr.
H^2O distillée q.s.p.	220 gr.

2) Solution d'hyposulfite de Na à 5 %.

3) Solution de Bleu de méthylène à 1 pour 10.000.

Technique. — On fait une solution dans de l'acide trichloracétique à 8 % de la matière à examiner.

On met 5 cm^3 de cette solution dans une éprouvette. On y ajoute 2 cm^3 de la solution tampon et 1 cm^3 de la solution d'hyposulfite.

On prépare une autre éprouvette avec 5 cm^3

d'acide trichloracétique et la même quantité que précédemment des autres réactifs.

On ajoute 0 cm³ 20 de la solution de Bleu de méthylène. On amène les deux flacons devant la lumière intense. S'il y a décoloration du flacon 1, on remet du Bleu de méthylène par dose de 0 cm³ 20 jusqu'à obtenir une couleur identique au flacon 2. Il suffit alors d'enlever 0 cm³ 20 du total du Bleu de méthylène employé pour avoir la quantité de Bleu que l'acide ascorbique a décolorée.

Martini et Bonsignore admettent que le bleu de méthylène et l'acide ascorbique réagissent molécule à molécule. Un centimètre cube de la solution de bleu de méthylène à 1 pour 10.000 correspondrait à 0 mg 044 d'acide ascorbique.

Discussion.

a) *Influence du pH.* — Comme l'a montré Neuweiler, le point le plus important de cette technique est le pH. Suivant le pH envisagé, la quantité de bleu de méthylène décolorée par une certaine quantité d'acide ascorbique n'est pas la même, d'où l'erreur des auteurs italiens qui avaient pris la valeur de 0 mg 044 comme valeur unique décolorant 1 cm³ le bleu de méthylène. Ceci explique aussi que certains autres auteurs, employant d'autres acides, avaient trouvé d'autres valeurs.

Etude de Neuweiler sur l'influence du pH. — Neuweiler établit une courbe des valeurs en acide

ascorbique correspondant à une valeur déterminée de bleu de méthylène. Il porte en abcisse les valeurs des pH, en ordonnée la quantité en acide ascorbique correspondant à 1 cm^3 de bleu de méthylène, qu'il appelle K. De l'examen de cette courbe (courbe 1), que nous reproduisons plus loin, on voit qu'entre les pH 5 et 6, la valeur de K est toujours sensiblement identique, mais au-dessus de 6 cette valeur augmente rapidement.

Reprenant cette étude, M. Marcel Ferrand élève quelques critiques sur la manière d'opérer de Neuweiler. Cet auteur, en effet, avait employé des tampons stables qu'il étalonnait électrométriquement, tandis qu'il prenait le pH des solutions à analyser avec une technique colorimétrique. De ceci il résultait :

1° Qu'il n'était pas juste d'effectuer une détermination de pH dans des tampons stables et dans un milieu qui évolue comme le mélange acide trichloracétique, citrate bicarbonate, hyposulfite où le dégagement de CO^2 modifiait la concentration des ions hydrogènes.

2° Neuweiler mesurait le pH avant le dégagement complet de CO^2 et après l'addition de l'hyposulfite. De cette manière d'opérer il résultait que le mélange se faisait mal, qu'il restait de l'acide libre, et que cet acide avec l'hyposulfite donnait un précipité de soufre et un dégagement de SO^2 qui réduisait le bleu de méthylène.

3° Il y a discordance entre la mesure du pH électrométrique et colorimétrique après addition d'hyposulfite. Si, en effet, on partage une même solution en deux parties et que l'on mesure le pH de l'une au potentiomètre, le pH de l'autre au colorimètre, on s'aperçoit que les deux chiffres sont identiques. Si l'on ajoute une même quantité d'hypo sulfite de soude et si l'on reprend le pH, on s'aperçoit que le chiffre donné par le potentiomètre s'élève tandis que celui donné par le colorimètre reste identique. Il semble donc que la méthode colorimétrique soit mauvaise. M. Marcel Ferrand reprend cette étude, il établit :

1° Une courbe (courbe 2) après addition du tampon seulement suivant les mêmes donneés que Neuweiler. Le pH mesuré suivant les deux procédés donne un chiffre identique.

2° Après addition du tampon et d'hyposulfite de soude, il fait une courbe (courbe 3) en fonction d'un pH déterminé par le colorimètre, et une autre (courbe 4) déterminée en fonction d'un pH électrométrique.

De la comparaison de ces quatre courbes, il ressort que les chiffres trouvés par Neuweiler sont plus forts, et que les courbes de M. Marcel Ferrand ne semblent obtenues que par translation.

b) En plus de l'importance du pH, il faut tenir compte du fait que la méthode n'est quantitative que si l'on ne dépasse pas 1 cm^3 6 de bleu de méthylène pour une prise d'essai de 5 cc.

c) Ne pas employer une eau contenant des traces de cuivre ou de fer, qui serviraient de catalyseurs à l'oxydation de la V.C.

De tout cela MENTZER et VIALAR GOUDON ont déduit une méthode.

Technique MENTZER & VIALAR GOUDOU

MENTZER fait ses extraits d'organes dans de l'acide trichloracétique à 6,5 %. On en prend 5 cc. que l'on ajoute à 2 cc. de la solution tampon et 1 cc. de la solution d'hyposulfite de soude. On ajoute alors 0 cc. 20 de la solution de bleu de méthylène à 1 pour 10.000 contenu dans une microburette. On agite. On expose à la lumière blanche d'une lampe de 300 w. mise à l'intérieur d'une caisse en bois. Cette caisse communique par l'intermédiaire d'une fente rectangulaire avec une 2e enceinte. Cette 2e enceinte comprend à sa partie supérieure un orifice par lequel on introduit le tube à essai. On suit la décoloration en regardant le tube par sa partie supérieure. Cette décoloration ne doit pas durer plus de 10 secondes. On retire alors le tube, on y ajoute de nouveau 0 cc. 20 et l'on recommence l'exposition à la lumière. On répète l'opération jusqu'à ce que la coloration obtenue soit identique à celle d'un témoin que l'on peut préparer, soit avec 8 cc. d'eau distillée et 0 cc. 20 de bleu, si l'extrait est incolore, soit en employant cet extrait lui-même et en détruisant la V.C. par de l'eau oxygénée forte si cet extrait est très coloré.

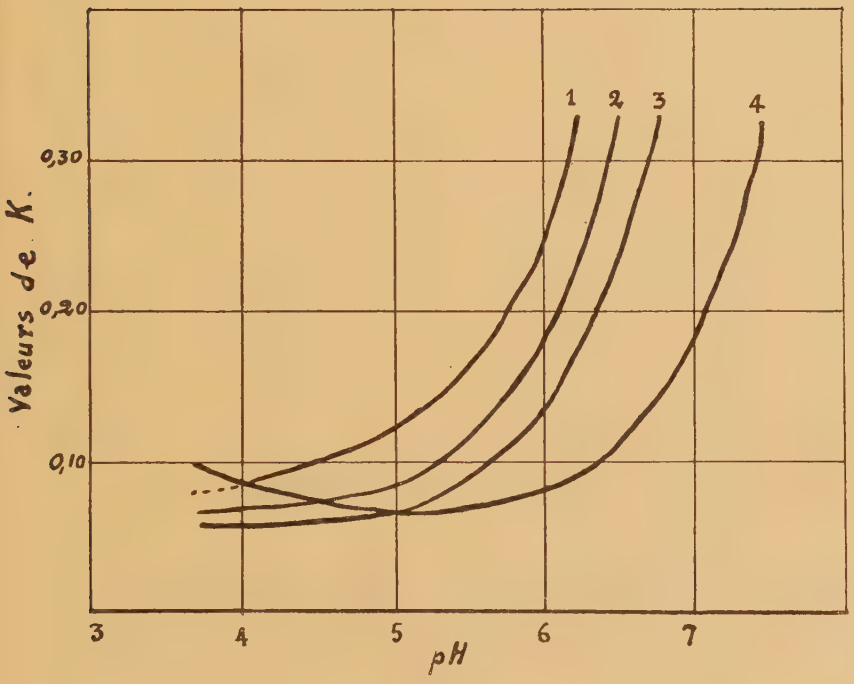


Fig. 4

On obtient le nombre de centimètres cubes décolorés, en enlevant les derniers 0 cc. 20.

Précautions à prendre. — Pour obtenir un maximum de précision, il faut que la quantité de bleu de méthylène décolorée soit comprise entre 0 cc. 8 et 1 cc. 4. Passé cette dose, la réaction n'est plus quantitative. Si l'extrait est trop concentré, on le dilue à l'aide d'acide trichloracétique. Le taux final de l'extrait devant toujours être à 6,5 % d'acide trichloracétique.

Il faut titrer la solution de bleu de méthylène par rapport à une solution fraîche d'acide ascorbique réduit à 1 pour 1.000 dans l'acide trichloracétique à 6,5 pour 100. Cette solution est diluée extemporanément au centième en mélangeant 0 cc. 5 de cette solution à 4 cc. 95 d'acide trichloracétique à 6,5 pour 100. L'opération s'effectue comme précédemment en ajoutant 2 cc. de solution tampon, 1 cc. d'hyposulfite et en faisant couler 0 cc. 20 de bleu de méthylène. Pour plus d'exactitude, cette solution d'acide ascorbique réduit sera titrée avec une solution d'iode $\frac{N}{200}$. Cette réaction, comme nous l'avons déjà dit, est très juste lorsqu'on opère en solution pure, l'iode et l'acide ascorbique agissant molécule à molécule, de telle sorte que 1 cc. d'iode $\frac{N}{200}$ vaut 0 mg. 44 d'acide ascorbique réduit.

Connaissant ainsi le taux exact de la solution d'acide ascorbique réduit, on en déduit la quantité d'acide ascorbique qui décolore 1 cc. de bleu de méthylène. On connaît ainsi la valeur exacte du bleu de méthylène. Celle-ci correspond à une valeur comprise entre 0 mg. 044 et 0 mg. 050 d'acide ascorbique pour 1 cc. de bleu. Cette façon d'opérer permet d'avoir la valeur du bleu de méthylène dans les mêmes conditions de pH où l'on opère sur l'extrait : cette titration devant se faire tous les jours.

La source lumineuse ne doit pas être trop intense. Au-dessus de 500 w., l'acide trichloracétique décolore le bleu.

La distance entre la lampe et le tube ne doit pas être variable. D'autre part, elle ne doit pas excéder 20 centimètres.

La température où l'on opère doit être comprise entre 0 et 20° centigrades. En hiver, cette température n'est généralement pas dépassée, mais en été il arrive que les liquides, même avant la titration, sont à une température supérieure à 20° en Algérie. Il convient alors de les réfrigérer, soit avec de la glace, soit en faisant passer sur de la glace le courant d'air d'un ventilateur placé dans l'appareil.

La pureté des réactifs doit être absolue. Il convient donc d'employer de l'eau bidistillée, distillée dans un verre neutre et bouillie pour enlever l'oxygène qui pourrait réagir sur l'acide ascorbique. Il

convient aussi de vérifier que les réactifs ne contiennent ni traces de fer ni traces de cuivre.

La solution tampon et la solution d'hyposulfite s'altérant, il faut les renouveler tous les huit jours.

Il faut aussi faire passer un courant d'azote avant l'emploi de la solution d'acide trichloracétique de façon à chasser les dégagements de chlore qui auraient pu s'y produire.

La quantité minimum d'acide ascorbique décelable est facile à calculer : la plus petite variation de teinte appréciable à l'œil est d'environ 0 cc. 05 de bleu de méthylène, ce qui correspond à environ 0 mg. 0045 d'acide ascorbique. La prise d'essai étant de 5 cc. pour 100 centimètres cubes, cela fait donc environ 0 mg. 1.

Comparaisons des méthodes de TILLMANNS modifiées et de MARTINI & BONSIGNORE modifiées

Marcel Ferrand dans sa thèse a fait des dosages d'urine avec ces deux méthodes simultanément ; nous en reproduisons les chiffres dans le tableau ci-après (Tableau 1).

TABLEAU 1

Urines N°	Après traitement mercurique Résultats en mg. p. 1.000 cm³		Différence	Urines N°	Après traitement mercurique Résultats en mg. p. 1.000 cm³		Différence
	Indophénol	Martini et Bonsignore			Indophénol	Martini et Bonsignore	
1	29	9	20	17	52	15	37
2	68	19	49	18	51	17	34
3	46	10	37	19	46	12	34
4	36	9	26	20	69	21	48
5	58	20	38	21	55	24	31
6	63	26	37	22	80	14	66
7	44	9	35	23	86	17	69
8	60	17	43	24	50	17	33
9	67	20	47	25	65	40	25
10	58	16	42	26	50	13	37
11	58	16	42	27	37	30	7
12	72	25	47	28	18	9	9
13	46	9	37	29	27	27	30
14	56	13	43	30	45	10	35
15	65	31	34	31	48	9	39
16	56	27	29	32	32	7	25

De ces chiffres il déduit :

1° Que la titration à l'indophénol, même appliquée à une urine purifiée, donne des résultats supérieurs à ceux que donne la méthode au bleu de méthylène.

2° Qu'il existe donc dans les urines après traitement à l'acétate mercurique et à l'hydrogène sulfuré des substances réduisant le dichlorophénol indol et ne décolorant pas le bleu de méthylène.

Il semble donc que la méthode au bleu de méthylène est plus spécifique que la méthode dichlorophénol indol même appliquée à une urine purifiée.

Giroud, Gero, Rahinowtez et Hartmann, voulant vérifier les résultats que Giroud, Leblond et Ratsimamanga avaient obtenus à partir d'extraits organiques animaux, ont été conduits aussi à comparer la méthode Tillmanns et la méthode de Martini et Bonsignore.

Pour l'extraction de la Vitamine C des organes, ils se servent d'acide métaphosphorique à 8 %. Ils trouvent que cet acide protège mieux que l'acide trichloracétique et que, d'autre part, il ne contient jamais de fer ou d'autres métaux, ce qui n'est pas le cas de l'acide trichloracétique.

Le titrage à l'indophénol fut effectué comme les autres fois.

Le titrage au bleu de méthylène fut effectué comme dans la technique de Mentzer et Vialar

Goudon, mais sans employer de solution d'hyposulfite de soude. Pour eux, le rôle de fixateur joué par l'hyposulfite de soude n'est pas du tout certain, d'autre part, au-dessous du pH = 5, il donne un précipité de soufre.

Ils ont effectué leurs dosages sur les tissus les plus importants et les plus caractéristiques. Ils ont retrouvé le même principe de la répartition de l'acide ascorbique dans les différents organes, principe que nous retrouverons dans un chapitre ultérieur.

Mais, de même que pour Marcel Ferrand, les chiffres trouvés par la méthode au bleu de méthylène sont toujours plus bas que ceux trouvés par l'indophénol. Cette différence varie avec les organes. En valeur absolue, elle est plus grande pour les organes riches. En valeur relative, c'est l'inverse.

La question que se sont posée ces auteurs est de savoir si cette différence mesure un réducteur différent de l'acide ascorbique, ou si elle mesure un réducteur évoluant avec l'acide ascorbique ou un dérivé direct de cet acide.

Pour cela ils ont carencé un cobaye et, au 24e jour de la carence, ils ont fait des extraits organiques.

Si la technique au bleu de méthylène était spécifique d'une façon absolue, les valeurs trouvées devraient être 0, et la valeur trouvée par l'indophénol mesurerait les autres réducteurs.

Ces mesures effectuées, les auteurs ont trouvé

par la technique au bleu de méthylène des valeurs nulles ou pratiquement nulles pour certains organes ; par contre pour d'autres organes, les valeurs trouvées ont été appréciables : c'est le cas de l'hypophyse, du testicule, du cerveau.

Les valeurs trouvées par la technique au dichlorophénol ont toujours été mesurables, mais la différence dichlorophénol — bleu de méthylène observée chez le cobaye carencé est inférieure à celle trouvée chez le cobaye normal. Si l'on donne de l'acide ascorbique à ces cobayes carencés, on voit la différence dichlorophénol — bleu de méthylène augmenter progressivement avec la quantité d'acide ascorbique.

De cela les auteurs concluent que cette différence mesure soit d'autres réducteurs dépendant de l'acide ascorbique mais différents de lui, soit des dérivés de l'acide ascorbique que le dichlorophénol mesure et que le bleu de méthylène ne mesure pas.

L'existence d'une forme oxydée intermédiaire de l'acide ascorbique, l'acide monodéhydro-ascorbique, démontrée par Bezssonoff et Woloszin, a conduit les auteurs à rechercher si cette forme n'existait pas dans les tissus et serait responsable des valeurs différentes des deux techniques. Si on laisse s'oxyder à l'air une solution d'acide ascorbique, il se formerait, d'après Bezssonoff et Woloszin, non seulement de l'acide déhydro-ascorbique, mais aussi de l'acide monodéhydro-ascorbique. Les auteurs étudiant l'évolution d'une telle solution avec les deux

techniques se rendent compte qu'au début les chiffres donnés sont identiques, mais que bientôt les chiffres donnés par le dichlorophénol sont plus forts. Cette différence pourrait peut-être correspondre à l'acide monodéhydro-ascorbique qui serait encore actif sur le dichlorophénol mais non sur le bleu de méthylène. Cette forme existerait donc dans les tissus et serait mesurée par la différence observée.

Les auteurs concluent que c'est une hypothèse plausible. Mais elle a besoin de démonstration ultérieure.

En conclusion, la technique au dichlorophénol mesure-t-elle une forme de l'acide ascorbique que le bleu de méthylène ne mesure pas? Cela est possible, mais non prouvé. Peut-être ne mesure-t-on que d'autres réducteurs qui, bien que dépendant de l'acide ascorbique, n'ont aucun pouvoir antiscorbutique. Quoi qu'il en soit, il semble ressortir de la comparaison de ces deux méthodes que celle au bleu de méthylène paraît plus spécifique, mais que soigneusement interprétés les résultats du dichlorophénol sont aussi bons.

V

Preuves de l'Avitaminose C.

L'Avitaminose C, le scorbut est connu depuis longtemps, mais il était difficile souvent d'en faire le diagnostic avec certitude. Il existe bien des cas où tous les signes classiques se retrouvent, des cas que l'épreuve thérapeutique vient confirmer, mais la majorité des malades ne présentent pas des signes aussi nets. Le scorbut se manifeste aussi par des formes frustes monosymptomatiques qu'il est difficile d'étiqueter sans preuve. C'est du reste depuis que nous avons des preuves de laboratoire que ces formes ont été décrites.

Il existe deux sortes de preuves :

1° La mesure de la résistance capillaire ;

2° Le dosage chimique de la Vitamine C dans les liquides de l'organisme. Toutes les cellules de l'organisme contiennent de la Vitamine C, mais il est plus commode d'en faire le dosage dans le sang ou l'urine. Certains auteurs l'ont fait dans le liquide céphalo-rachidien, mais ce n'est pas une méthode courante commode.

I. Résistance capillaire. — Test de GOTHLIN.

C'est Göthlin qui a conseillé cette méthode. On

place la manchette d'un appareil à tension au niveau d'un bras. On mesure la pression moyenne et on laisse l'appareil en place pendant cinq minutes. On compte les pétéchies. Si elles dépassent le chiffre de 8, on conclut en faveur du scorbut.

Dalldorf a modifié le test. Il diminue au contraire la pression à l'aide d'une ventouse et compte de même les pétéchies. En réalité ce test, ou test à pression négative de Dalldorf, donne les mêmes résultats que le test de Göthlin.

Ces deux tests ont été très prônés dans les pays scandinaves, et Göthlin en proposait l'emploi pour surveiller l'état de nutrition des collectivités. Pour Göthlin, la carence en Vitamine C s'accompagnait rapidement de fragilité capillaire.

Cependant d'autres auteurs, parmi lesquels Van Eekelen, Degeller, Abt, Chester, Epstein, disaient qu'il pouvait y avoir une résistance capillaire normale malgré un état de carence assez marqué.

Pour Göthlin, le test mesure le minimum physiologique indispensable, car il mesure la quantité de vitamine nécessaire à maintenir le système capillaire à la limite entre l'état normal et l'état malade. Il peut servir par conséquent à mesurer un degré plus sévère de carence.

Ce minimum physiologique indispensable mesuré par le test de Göthlin correspondait à un taux sanguin de Vitamine C allant de 0 mg. 10 à 0 mg. 14 pour 100 cc. de sang. Or, le taux sanguin que l'on

admet comme minimum normal est 0 mg. 6 pour 100 cc. de sang. La valeur mesurée par le test de Göthlin est donc extrêmement basse, et il reste toute une partie de la carence qui n'est pas explorée par ce test.

Sloan a donné du problème un côté plus clinique. Il a appliqué le test à des gens normaux, à des carencés de degré variable, depuis le scrobut sévère jusqu'au saignement simple des gencives. Il conclut que dans la majorité des cas le test de la résistance capillaire donne une information que l'on peut rattacher à la présence ou à l'absence de Vitamine C, mais n'indique pas le degré de carence et donne parfois de faux résultats, en particulier dans les anémies sévères.

En résumé, si avec le test de Göthlin, de Dalldorf, on avait un premier moyen de mesure, souvent ce test ne donnait pas les résultats que l'on en attendait.

II. Procédés chimiques.

Les méthodes chimiques sont plus rigoureuses, plus sûres. Elles ont pour but le dosage de l'acide ascorbique dans les urines ou dans le sang.

La première méthode employée a été le dosage direct de l'acide ascorbique du sang et des urines.

Harris, étudiant l'excrétion urinaire quotidienne de Vitamine C, donne comme valeur limite entre la carence et le taux normal 20 mg.; 10 mg. seraient

une valeur faible, et 40 mg. indiqueraient une ingestion massive de Vitamine C. En réalité, le taux de l'excrétion quotidienne est éminemment variable et varie avec la valeur de l'ingestion. On ne peut donc conclure, parce que les urines contiennent peu de Vitamine C un jour, que le sujet est carencé, mais ce que l'on peut dire c'est que ce jour-là le sujet a pris peu de vitamine.

Plus intéressant déjà est le taux d'acide ascorbique du sang, à jeun. Cependant, même dans ce cas, Abt et Farmer ont établi que le taux sanguin variait directement avec la prise alimentaire et dépend de l'ingestion la plus récente. Bien que cela soit une indication de l'état de nutrition au moment du test, un seul taux sanguin faible n'affirme pas qu'il y a atteinte des tissus ou scorbut.

Pour Portnoy et Wilkinson, un chiffre élevé ou normal indiquerait des réserves suffisantes à moins d'une alimentation riche en Vitamine C la veille. Dans ce cas-là, une seule estimation suffirait.

Bien plus intéressante est l'épreuve de charge.

Epreuve de charge

Voici le principe sur lequel repose l'épreuve de charge. Chez l'homme normal la Vitamine C est véhiculée dans le sang et s'accumule en outre dans certains organes qui apparaissent comme autant de réservoirs : toutes les cellules sont des réservoirs, mais deux surtout sont importants, le foie et les

surrénales. Lorsque la prise alimentaire quotidienne est normale, la Vitamine C en supplément est excrétée dans les urines. Si l'homme ne reçoit plus dans sa nourriture la quantité suffisante de Vitamine C, les réservoirs se vident peu à peu de leurs réserves en Vitamine C, et le syndrome scorbutique se produit. Si, à un individu ainsi privé de ses réserves en Vitamine C, on donne une quantité importante d'acide ascorbique, les réservoirs se rempliront d'abord, et c'est seulement lorsque la charge sera complète, lorsque les réservoirs seront pleins, qu'au bout de quelques jours l'acide ascorbique apparaîtra dans les urines.

En somme, lorsqu'on veut vérifier l'état de nutrition d'un sujet, il suffit de lui donner de l'acide ascorbique et de doser cet acide le lendemain dans les urines.

Les questions qui se posent alors : savoir la quantité de Vitamine C qu'il faut donner, le mode d'absorption, et les moyens de conserver les urines. Nous avons vu dans un chapitre précédent les méthodes de dosage.

Pour les doses, il y a eu au début des discussions. On a d'abord donné des doses allant de 100 à 300 milligrammes. Ces doses, plus tard, ont paru insuffisantes. A l'opposé, on a donné des doses de l'ordre du gramme. Ces doses augmentaient brusquement le taux sanguin, et avant que les réservoirs aient pu se remplir, le seuil rénal était dépassé et l'excrétion

se faisait. (Des chiffres ainsi donnés ne pouvaient pas être exacts [Van Eekelen et Heinmann].)

En réalité, il semble qu'il faille donner une quantité d'acide ascorbique proportionnelle au poids de l'individu, et la quantité la plus souvent donnée est de 10 mg. par kilogramme de poids.

Il y a eu aussi de nombreuses controverses sur la voie d'administration. L'administration *per os* provoque un passage dans le sang lent qui permet le fonctionnement régulier des réservoirs. Mais, au cours de son trajet intestinal, la Vitamine C peut être détruite par certaines bactéries. Cela est si vrai que l'on a pu décrire des cas de carence chez des personnes ayant une alimentation absolument normale. Ces cas sont assez nombreux, et l'on est souvent gêné pour interpréter un résultat lorsque la charge a été donnée par la bouche.

L'injection intra-veineuse ne soulève pas tous ces inconvénients. Mais, comme nous l'avons dit précédemment, le seuil rénal peut brusquement, au moment de l'injection, être dépassé, et le chiffre trouvé dans l'urine être faux. On peut remédier à cela en injectant des doses moyennes et en faisant lentement l'injection. C'est à cette technique que nous avons eu recours. Les doses que nous avons employées ont été aux environs de 500 mg., sauf pour les enfants ou les personnes très grosses.

L'acide ascorbique se conserve bien en milieu acide. Divers acides ont été employés : les plus fréquents sont l'acide acétique, chlorhydrique, etc...

Les bocaux contenant l'urine doivent aussi être tenus à l'abri de la lumière. L'acide ascorbique est excrété presque en totalité dans les cinq heures qui suivent l'injection. Il vaut donc mieux faire l'analyse à ce moment, car on peut ainsi plus facilement éviter des pertes. Cependant, en pratique courante dans les hôpitaux, il est plus facile de doser au bout de vingt-quatre heures. Avec cette technique, on considère comme normale toute personne excrétant en vingt-quatre heures au moins 10 % de l'acide ascorbique injecté.

En résumé de ces trois preuves biologiques de l'Avitaminose C, c'est l'épreuve de charge qui paraît la meilleure. C'est elle qui, presqu'au lit du malade, en quelques heures permet d'affirmer s'il y a ou non carence. C'est elle que nous avons employée dans toutes nos observations.

La Vitamine C.

chez l'Homme sain

I

Besoins en Vitamine C. de l'Homme

Les premiers essais de détermination des besoins humains sur l'homme furent faits en 1931 en Suède par Göthlin. Il employa l'étude de la résistance capillaire. Deux hommes furent mis à un régime liquide carencé pendant un certain temps, puis reçurent des doses progressives de Vitamine C sous forme de jus d'orange jusqu'à ce que la résistance capillaire revînt à la normale. Il fallait environ 1 cc. de jus d'orange par kilogramme de poids et par jour. Cela faisait environ 30 mg. d'acide ascorbique pour un homme de 60 kg. Plus tard, du reste, Göthlin employa directement l'acide ascorbique, et le chiffre trouvé fut très proche du premier.

Cependant, la facilité de se procurer de l'acide ascorbique synthétique, les études de Harris et ses collaborateurs, de Jonhson et Zilva, de Hess et Benjamin sur l'excrétion urinaire, de King et ses collaborateurs, de Gabbe, de Farmer et Abt sur les taux sanguins, ont permis l'emploi de méthodes chimiques directes.

Les méthodes employant la mesure du sang n'ont pas donné toujours des résultats concordants. La majorité des auteurs pensent cependant que le taux normal du sang est de 0,6 à 2 mg. d'acide ascorbique pour 100 cc. de sang. Il en est de même des méthodes utilisant l'étude de l'excrétion urinaire en temps normal.

Les épreuves de charge ont donné plus de résultats. Nous ne citerons que deux ou trois méthodes parmi les plus typiques.

La méthode la plus employée est celle de Widenbauer. Il met le sujet à un régime carencé pendant plusieurs jours, et il titre chaque jour l'acide ascorbique par la méthode de Harris et Ray. Puis, pendant une deuxième période, il donne *per os* de 200 à 500 mg. par jour jusqu'à saturation. Celle-ci est obtenue quand le sujet excrète 50 % de la dose ingérée. Pendant une troisième période, ou période d'ajustement, on donne des quantités de moins en moins grandes, de façon à obtenir des chiffres légèrement plus hauts que dans la première période.

On calcule les besoins en enlevant de la quantité totale ingérée la quantité excrétée pendant les trois périodes. Ce sont les besoins minima pour maintenir l'état de santé.

Van Eekelen et ses collaborateurs saturent le sujet pendant une première période en lui donnant 250 mg. d'acide ascorbique par jour. Pendant une deuxième période, ils le carencent; puis le saturent

de nouveau dans une troisième période. Ils calculent les besoins en divisant l'ingestion de la troisième période par le nombre de jours des deuxième et troisième périodes. Les résultats de cette méthode semblent meilleurs qu'avec celle de Widenbauer.

Hank a décrit un procédé pour déterminer les besoins maxima. A la suite d'une période de saturation de six jours avec 200 mg. d'acide ascorbique par jour, on fait une épreuve de charge avec 400 milligrammes. Puis on donne au sujet des quantités de plus en plus grandes d'acide ascorbique en faisant de temps en temps une épreuve de charge jusqu'à ce que le résultat ainsi obtenu soit identique à la première valeur. On a ainsi le besoin maximum.

Résultats. — Van Eekelen et ses collaborateurs ont démontré l'existence d'un rapport entre le taux sanguin initial et la quantité nécessaire à la saturation déterminée par l'excrétion urinaire. Ainsi, le taux sanguin étant 0 mg. 4 pour 100 cc. de sang, il fallait 2 gr. d'acide ascorbique pour la saturation; pour un taux de 0 mg. 8, il n'en fallait qu'un. Pour les chiffres : de 0 mg. à 0 mg. 4 sont des chiffres très faibles ; de 0 mg. 4 à 0 mg. 8, médiocres ; de 0 mg. 8 à 1 mg. 2, taux normal; au-dessus de 1 mg. 2 le sujet est dans un excellent état de saturation.

Faulkner et Taylor ont attiré l'attention sur les variations individuelles du seuil rénal, qui pouvaient gêner les claculs des besoins.

Besoins des différents âges. — Toutes ces mé-

thodes, malgré leurs imperfections, ont permis de connaître les besoins de l'homme.

L'enfant à la naissance dépend de l'état de nutrition de sa mère. Cependant, le sang du cordon ombilical donne un chiffre plus élevé que le sang veineux maternel. Il semble cependant que lorsque l'organisme maternel est en mauvais état de nutrition, le partage ne se fasse pas équitablement entre la mère et l'enfant, mais que ce dernier prélève une part plus importante.

Braestrup étudia le taux sanguin de mère et d'enfants hospitalisés. Il obtint comme valeur moyenne 0 mg. 26 pour 100 cc. pour le sang maternel, 1 mg. 07 pour le sang du cordon ombilical, et 0 mg. 69 pour le sang du talon 30 minutes après la naissance. Les mères avaient été mises à un régime carencé, ce qui explique que les chiffres trouvés soient si bas. Quelques jours après la naissance, le taux sanguin de l'enfant était tombé à 0 mg. 27.

Mindlin ayant cherché le taux sanguin d'enfants nourris par leurs mères, et d'enfants nourris artificiellement, trouva dans le premier groupe un chiffre de 1 mg. pour 100 cc. de sang ; dans le second, 0 mg. 3 à 0 mg. 4. Tandis que d'autres enfants nourris artificiellement, mais recevant en plus 20, 30, 75 milligrammes d'acide ascorbique, avaient un chiffre allant de 0 mg. 4 à 0 mg. 8. Ces chiffres n'étaient du reste pas en rapport avec la quantité d'acide ascorbique donnée, 20 mg. donnant d'aussi bons résultats que 75.

Du fait que le taux sanguin diminue rapidement après la naissance, que les enfants nourris artificiellement donnent un chiffre de carencé, on peut conclure que les réserves de l'enfant à la naissance sont insuffisantes pour bien vivre ; qu'il lui faut donc dès le début un supplément de Vitamine C, s'il est nourri artificiellement. Anciennement, il ne paraissait pas utile de compléter la ration alimentaire avant trois ou quatre mois.

On a, du reste, décrit un état de pré-scorbut apparaissant deux jours après la naissance. Il se traduisait par un trouble de la nutrition avec trouble du métabolisme de l'eau et perte de poids. Cet état répondait rapidement à l'acide ascorbique.

Ley fit l'épreuve de charge à quatre enfants de deux jours. Deux se trouvèrent carencés (l'un nourri artificiellement, l'autre au lait maternel). Ils reçurent tous les deux de l'acide ascorbique et montrèrent une amélioration clinique nette. Une nouvelle épreuve de charge avait montré des chiffres sensiblement identiques aux deux autres.

De cela il semble résulter que l'enfant peut être carencé dès la naissance. Mais si la mère a donné au nouveau-né un approvisionnement suffisant, il est certain que l'enfant pourra vivre assez longtemps sur ses réserves.

Rohmer et Bezssonoff ont montré que le nourrission en équilibre physiologique, mais privé de Vitamine C, en excrète dans l'urine une quantité

appréciable. Cette propriété disparaît à la fin de la première année ou si l'enfant est malade. De cela ils concluent que le nourrisson peut faire la synthèse de la Vitamine C.

Ceci ne semble pas exact. C'est l'utilisation des réserves qui sont plus importantes que chez l'adulte plutôt que la synthèse qui explique l'apparition retardée du scorbut.

Le lait humain semble être plus riche que le lait de vache en Vitamine C. Cependant, sa teneur varie avec l'alimentation maternelle. Le lait de femme mise à une alimentation normale fournirait de 4 à 8 mg. pour 100 cc. Un taux inférieur montre une carence de la femme qui allaite.

L'estimation des besoins du nourrisson a évidemment changé suivant la valeur moyenne que l'on octroyait au lait. Selleg et King estiment que les besoins maxima du nourrisson sont de 40 à 50 mgr. par jour. Widenbauer a calculé qu'un enfant dont la nourrice était à saturation prenait jusqu'à 70 mg. en 24 heures. Ingalis trouve 20 à 40 mg. par jour. Braestrup considère qu'un enfant consommant 150 cc. par kg. de poids, prend environ 4 à 8 mg. de Vitamine C par kilogramme et par jour.

Si l'allaitement se fait au lait de vache pasteurisé celui-ci ne contenant que 0 mg. 60 pour 100 cc., le nourrisson reçoit de 4 à 8 mg. par jour, ce qui est insuffisant.

Certains médecins hésitent encore à recomman-

der un apport supplémentaire en Vitamine C dès le plus jeune âge. Ils pensent que l'enfant ne montrant aucun signe de scorbut se suffit. Mais cet enfant qui épuise petit à petit ses réserves n'est plus dans un bon état de nutrition. Il peut, à l'occasion d'une maladie ou de toute autre cause qui augmente le métabolisme, avoir besoin de ressources plus grandes qu'il ne trouvera pas dans ses réservoirs.

Si parfois l'enfant ne supporte pas les jus de fruits qui sont la source de Vitamine C, on pourra toujours lui donner le produit synthétique.

Il semble donc, en résumé, qu'il faille dès la naissance donner de la Vitamine C aux nourrissons qui en ont manqué, soit dans leur vie intra-utérine soit qu'ils doivent être nourris artificiellement. S'ils sont allaités par leur mère, il vaut évidemment mieux la donner à la mère.

Pour l'enfant après le sevrage, il y a peu d'étude sur les besoins normaux. Windenbauer cependant, ayant étudié quelques cas, a trouvé des chiffres aux environs de 20 mg. par jour, chiffres peu différents de ceux trouvés par l'adulte par la même méthode. Ceci montre qu'il ne faut pas calculer les besoins par rapport au poids de l'individu.

Everson et Daniels ont donné des chiffres beaucoup plus élevés pour les besoins des enfants.

Les auteurs sont partagés pour savoir si on doit ou ne doit pas donner de fortes doses de Vitamine

C aux enfants. S'il est parfois difficile de donner toute cette vitamine sous forme de jus de fruits, il est beaucoup plus simple de la faire fournir par tous les aliments du régime. Il n'y a alors aucun obstacle à donner de fortes doses. Comme l'a dit Chapin à l'Académie Américaine de Pédiatrie : « Le taux nécessaire pour prévenir le scorbut n'est qu'une fraction du taux nécessaire à la bonne santé. » On n'a jamais pu produire de symptômes toxiques en donnant de fortes doses de Vitamine C.

Les recherches de Göthlin sur le minimum indispensable de l'adulte ont été faites à deux reprises, l'une employant le jus d'orange, l'autre l'acide ascorbique synthétique. Comme il l'a été dit précédemment, il utilisait la résistance capillaire. Les chiffres trouvés dans les deux expériences étaient très proches l'un de l'autre. Göthlin donnait comme chiffre du minimum indispensable 23 à 24 mg. pour un homme de 60 kg. Pour le cobaye, les besoins étaient de 19 à 27 mg., chiffres trouvés par la même méthode.

L'auteur établit dans son commentaire que l'apport journalier doit être plus important que les chiffres ne l'indiquent. Il ne faut pas plus limiter l'apport vitaminique au minimum indispensable qu'il ne faut réduire l'apport protéique au minimum pour maintenir l'équilibre azoté.

Cependant l'auteur, par sa méthode, n'a pas pu donner le chiffre du besoin optimum.

Widenbauer, par une toute autre méthode, a dé-

terminé les besoins sur lui-même. Sur une période de 210 jours, il a trouvé un besoin quotidien de 28 mg. En réalité, l'ingestion était plus grande que cela car Widenbauer ne tenait aucun compte de l'alimentation.

Van Eekelen trouva des chiffres plus élevés : 34 mg. après une période de déplétion de 94 jours et 63 mg. après une période de déplétion de 27 jours. Pour Van Eekelen, les besoins en Vitamine C dépendent des réserves. Si l'alimentation ordinaire est pauvre en Vitamine C, les besoins quotidiens sont plus bas ; Vadsholder émet la même idée.

Göthlin a critiqué le manque de précisions de la méthode Van Eekelen qui n'employait aucun test pour définir le point terminal de la période de déplétion. Pour lui, cette technique peut démontrer toutes les idées préconçues.

Widenbauer a trouvé des chiffres allant de 40 à 50 mg. comme besoins quotidiens. Cela fait environ deux fois plus que le chiffre de Göthlin.

Bien que Hanck n'ait pas fait un nombre suffisant de dosages, il donne comme besoin optimum 70 à 100 mg. pour un homme de 60 kg.

Ainsi, pour les adultes comme pour les nourrissons, la marge qui sépare le besoin minimum de ce que l'on a appelé la consommation de luxe, est grande. Les 30 mg. adoptés par l'organisation de la santé de la S.D.N. doivent, sans aucun doute, être considérés comme le minimum pour la protection

contre le scorbut. Le taux de 50 mg. doit être considéré comme à peine suffisant.

Pour les vieillards surtout, il faut laisser une grande marge de sécurité et ne pas s'arrêter au besoin minimum.

Il est certain que pendant la grossesse et la lactation, la femme a des besoins accrus. Widenbauer, qui avait trouvé 28 mg. pour la femme non enceinte, trouva 71 mg. le troisième mois et 67 le huitième mois de la grossesse. Les chiffres avaient donc doublé.

Gaehtgens trouva, par la même méthode, un chiffre allant de 33 à 60 mg. Il recommanda du reste 100 mg. par jour comme mesure de sécurité. Neuweiller obtint les mêmes résultats. Cette augmentation n'était pas dûe au métabolisme accru mais à la mise en réserve du foetus (Gaehtgens).

Pendant la lactation, il est évident que la mère doit suffire à ses besoins et à ceux du nourrisson. Or le lait maternel ne s'enrichit pas au-dessus d'un certain taux (environ 8 mg. pour 100 cc. de lait). Il faut donc augmenter la ration alimentaire de la mère de 50 mg. environ par jour.

Gaehtgens et Wemer ont fait une distinction des effets de la carence pendant la grossesse et la lactation. Pendant la grossesse, c'est l'organisme maternel qui souffre ; pendant la lactation, c'est l'enfant.

II

Sources Alimentaires de la Vitamine C.

Le problème de la nutrition est un problème complexe. C'est le problème de l'approvisionnement en de nombreux facteurs en certaines proportions dont certains sont utiles, d'autres nécessaires à la vie.

Tous les aliments ne contiennent pas de Viatmines C ; mais ils peuvent contenir d'autres facteurs aussi nécessaires à la nutrition. Il ne faut donc pas les bannir parce qu'ils ne contiennent pas assez de Vitamine C.

Au contraire, on peut exiger de bannir des habitudes certaines modes de cuisson qui appauvrissent l'alimentation en Vitamine C car la valeur alimentaire d'un produit dépend :

1) De sa contenance en Vitamine C à l'origine ;

2) Des pertes qu'il a subies au cours de toutes les manipulations qui ont précédé la consommation.

Les aliments les plus riches en Vitamine C sont les poivrons rouges, les oranges, les citrons, les rai-

sins, les mandarines, les tomates, les fraises, les choux verts et les poivrons verts.

Les végétaux verts feuillus tels que les épinards, le chou de Bruxelles, les légumes comme les navets, les carottes, la betterave, le chou-fleur, ont une valeur moyenne en Vitamine C.

D'autres aliments, bien que contenant peu de Vitamine C, sont un apport important à cause de la grande quantité qu'on en mange, tels sont les pommes de terre, les haricots verts, les pois verts.

Les légumes et les céréales secs ne contiennent pas de Vitamine C ; cependant, si on humecte les graines et qu'on les laisse humides plusieurs jours, la germination les rend antiscorbutiques. C'est du reste un procédé simple qu'ont employé certaines troupes coloniales lorsqu'elles se trouvaient loin de tout ravitaillement. Le Comité Britannique des facteurs alimentaires accessoires a recommandé la nourriture avec des graines germées pendant les périodes de famine.

Les viandes prêtes à être consommées ne contiennent pas de Vitamine C ; cependant, crûes ou peu cuites, elles sont un facteur antiscorbutique encore appréciable.

Le foie est le produit animal qui est le meilleur à ce point de vue.

Le beurre, les œufs ne contiennent pas de Vitamine C. La valeur antiscorbutique du lait est très variable suivant son mode de traitement.

La valeur d'un aliment est, en plus, variable. La nature du sol, la saison, la maturité, le type du légume interviennent. Ainsi, certaines variétés de pommes ont une valeur antiscorbutique beaucoup plus élevée que les autres. Les épinards cultivés dans certains sols ont une teneur en Vitamine C double des autres. Les oranges et les citrons, à certaines périodes de l'année, sont bien moins riches qu'à d'autres. Les tomates et les poivrons s'enrichissent au fur et à mesure qu'ils rougissent. Un de ces fruits, vert d'un côté, rouge de l'autre, montre des différences de l'ordre de 75 %. Certaines pommes font exception et sont aussi riches vertes que mûres.

En général, les plantes dépourvues de chlorophylle sont pauvres en acide ascorbique. Dans les plantes chlorophylliennes, il existe une grande disproportion entre les parties vertes et les parties blanches. C'est un lien analogue qui lie l'acide ascorbique aux pigments caroténoïdes.

Cette relation a du reste été retrouvée chez les invertébrés.

La plupart des légumes verts ont un taux maximum au moment de la croissance.

Comme chez l'animal on trouve la Vitamine C aux endroits où l'activité métabolique est la plus grande, comme les feuilles, les bourgeons.

Il ne suffit pas qu'un produit alimentaire soit riche en Vitamine C ; il faut qu'au cours de toutes

les manipulations il perde le moins psosible de son pouvoir antiscorbutique.

Le temps et la température sont des facteurs importants. Ainsi, les épinards à 37° ou 38° F. gardent leur pouvoir antiscorbutique, tandis que les choux conservés à la chaleur de la pièce perdent 25 % de leur valeur en un mois alors qu'à 45° ou 50° F. ils n'en perdent que 10 %. Les petits pois, les haricots verts perdent rapidement leur acide ascorbique. Les pommes de terre gardent leur valeur très longtemps. Au bout d'un an cependant, elles ont perdu environ 50 % de leur valeur.

Le froid est de plus en plus employé comme moyen de conservation des aliments. Les fruits, les légumes entiers, sains, gardent en général une grande partie de leur valeur s'ils sont conservés par le froid. Cependant, s'ils sont pelés, écossés auparavant, il n'en est pas de même.

La propriété essentielle de la Vitamine C étant son oxydation facile, tout le problème de sa conservation réside dans l'art de mettre les aliments à l'abri de l'air d'une part et de soustraire toutes les causes qui facilitent cette oxydation. Ainsi, le fait de cuire le jus de tomate à l'abri de l'air réduit les pertes de 2/3. L'eau dans laquelle cuisent les légumes contient suffisamment d'oxygène pour détruire la Vitamine C. Il vaut donc mieux mettre les légumes à l'eau bouillante.

Les traces de métaux facilitent l'oxydation de

l'acide ascorbique. Il ne faut donc pas employer des ustensiles de cuisine en cuivre.

Les enzymes favorisent l'oxydation. Lorsque l'on fait des purées de légumes, des salades de fruits, on libère ces enzymes et en quelques minutes, il y a une destruction presque complète de la Vitamine C. Par contre, l'eau bouillante inactive rapidement les enzymes.

Les fruits desséchés contiennent peu de Vitamine C, car au cours de la dessication, il est très difficile d'empêcher l'oxydation.

Les fruits et légumes salés perdent tout leur acide ascorbique. Ainsi les concombres frais contiennent 5 à 8 mg. d'acide ascorbique pour 100 ; mis en conserve, ils n'en contiennent plus.

La fermentation détruit la Vitamine C. Le cidre, la bière, le vin n'en contiennent pas.

Pendant la cuisson, il y a une grande quantité de facteurs qui entrent en jeu. Le temps, la température, le métal des ustensiles, l'alcalinité de l'eau. Ainsi le chou mis à l'eau froide perd presque complètement sa Vitamine C, tandis que si on le met dans l'eau bouillante, il y a environ 25 % de sa perte mais ces 25 % se trouvent dans l'eau de cuisson. Pour les épinards, les haricots verts, les petits pois, les navets, les expériences ont donné les mêmes résultats. La Vitamine C se conserve bien en milieu acide tandis qu'il y a de grosses pertes en milieu alcalin. Ainsi les fruits acides se conservent

mieux que les autres. Les jus de raisins ne perdent presque pas de leur valeur tandis que les jus de pommes, de prunes, de cerises ont pratiquement perdu toute leur valeur. Les ménagères qui ajoutent du bicarbonate de soude pour faciliter la cuisson de leurs légumes détruisent par cela même la totalité de l'acide ascorbique.

Les conserves, suivant leur préparation, perdent plus ou moins de leur valeur. Il nous est arrivé d'analyser des conserves de poivrons rouges qui étaient encore assez riches en Vitamine C. Le poivron rouge lui-même contenait encore de la Vitamine C mais l'eau de la conserve en contenait autant. Il ne faut donc pas jeter l'eau de conserves, comme le font de nombreuses ménagères.

Le lait étant un aliment très répandu, il était important de connaître sa teneur en Vitamine C. Le lait crû contient de 2 mg. à 2 mg. 5 d'acide ascorbique par 100 cc. L'ébullition prolongée, surtout dans des récipients de cuivre, détruit presque tout l'acide ascorbique. Par contre, l'ébullition rapide et courte ne donne que peu de perte. Le lait commercial est très pauvre en acide. Il ne contient jamais plus de 5 mg. par litre. Les laits condensés ont perdu aussi presque toute leur vitamine. De là la nécessité de donner des jus de fruits aux enfants.

Quantités de Vitamine C dans différents aliments

Exprimées en milligrammes d'acide ascorbique pour 100 grammes d'aliments

Poivrons rouges	230
Poivrons verts	180
Groseilles noires	100
Citrons	60
Herbes vertes	60
Epinards	60
Oranges	50
Choux verts	40
Raisins	40
Tomates	20 à 30
Jus de tomates frais	30
Tomates en conserves	25
Asperges	20
Petits pois	15
Petits pois en conserves	5
Pommes de terre nouvelles	15
Pommes de terre vieilles	7
Radis	12
Chicorées	10
Blé	10
Haricots verts	10
Endives	10
Salades Laitues	10

Salades Scarolles	7
Bananes	8
Cantaloups	7
Lait humain	6
Lait de vache	2
Lait pasteurisé	0 à 1
Pommes fraîches	2,5 à 5
Pommes sèches	0
Betteraves	5
Céleris	5
Œufs	5
Mûres	3
Carottes	3
Figues	2
Prunes	2
Abricots frais	1
Poissons cuits	traces
Muscles de bœuf cuit	traces
Bière	0
Huile de foie de morue	0
Beurre	0

En résumé, il est très difficile de connaître la valeur en Vitamine C d'un aliment lorsqu'il a terminé sa cuisson. Cependant, il est très intéressant de connaître les manipulations qui évitent les pertes car il est difficile de faire prendre dans les familles des aliments proprement antiscorbutiques comme les

citrons, les oranges. Ce sont des produits trop chers qui grèvent leur budget.

Par contre, elles consomment en grandes quantités des produits qui, comme les pommes de terre, contiennent peu de vitamine, mais si cette vitamine est conservée, l'équilibre alimentaire sera atteint car ces aliments forment la base de l'alimentation de ces familles.

III

Métabolisme de la Vitamine C.

L'étude du métabolisme de la Vitamine C, sa distinction cytologique a pu être faite grâce à la technique histo-chimique de Giroud et Leblond. L'acide ascorbique et la mélamine réduisent seuls le nitrate d'argent. La technique consiste à imprégner le tissu de nitrate d'argent à 10 % acidifié par de l'acide acétique à 1 %. L'imprégnation peut se faire par voie vasculaire ou intersticielle. Le lavage à l'eau distillée puis à l'hyposulfite de soude élimine l'excès de nitrate.

Cette technique associée aux dosages chimiques a donné de bons résultats.

On ne peut pas carencer tous les animaux. Malgré un régime scorbutigène, le rat, l'oiseau, continuent à ne manifester aucun signe clinique de maladie. De plus, leurs organes, leurs urines, renferment toujours de l'acide ascorbique. Le jeune oiseau a de l'acide ascorbique. Il en élimine. Alors que l'œuf n'en contient pas. Il semble donc bien que ces animaux puissent faire la synthèse de la Vitamine C.

On ne sait pas encore à partir de quel produit ils effectuent cette synthèse. L'homme, le singe, le cobaye ne peuvent l'effectuer. Certains auteurs (Rohmer et Bezssonoff) avaient émis l'hypothèse que le nourrisson bien portant puisse faire cette synthèse. Comme nous l'avons exposé dans une chapitre précédent, cela ne semble pas probable.

La Vitamine C traverse le tube digestif au niveau de l'intestin grêle. On a pu noter le passage de l'acide ascorbique à travers la paroi intestinale de cobayes carencés. Il est en effet facile de voir l'apparition de l'acide ascorbique au niveau des cellules du grêle, puis dans les vaisseaux sanguins des villosités.

Normalement l'estomac et le gros intestin ne contiennent pas d'acide ascorbique, l'intestin grêle en contient un peu. Cette teneur peut augmenter ou diminuer suivant le régime.

Au cours des affections intestinales, au cours de maladies qui troublent le pH du tube digestif, il peut y avoir destruction de la vitamine. *In vitro,* on a du reste constaté l'effet destructeur de certains germes comme les colibacilles. C'est ce qui explique que certains sujets, bien qu'ayant une alimentation normale, présentent des signes de carence, c'est ce qui explique que l'épreuve de charge soit parfois faussée lorsqu'on donne l'acide ascorbique *per os.*

Après passage dans le sang, l'acide ascorbique véhiculé surtout par les globules va se fixer dans

tous les organes, dont certains sont de véritables réservoirs.

Les organes ont un taux d'acide ascorbique variable suivant l'âge. L'homme jeune a des organes plus riches en Vitamine C que l'adulte. Ce taux pour organes donnés se retrouve pratiquement le même, quelle que soit l'espèce animale considérée. A l'intérieur d'un sujet ce taux est variable d'un organe à l'autre, mais la hiérarchie des organes se retrouve chez tous les animaux.

Certains organes contiennent très peu d'acide ascorbique. Ce sont : les muscles, les tissus conjonctifs, certaines glandes endocrines (lobe postérieur de l'hypophyse, thymus, thyroïde, parathyroïdes, îlots de Langherans). La méthode de Giroud et Leblond montre que la Vitamine C se trouve sur les parois des vaisseaux.

D'autres organes en contiennent un peu plus. Ce sont : la médullo-surrénale, les tubes séminifères des testicules, le tissu nerveux, la peau et le lobe intermédiaire de l'hypophyse.

D'autres en contiennent beaucoup. Ce sont : la cortico-surrénale surtout au niveau de ses zones actives réticulées et fasciculées, les cellules interstitielles des testicules, le corps jaune, le lobe antérieur de l'hypophyse au niveau des cellules acidophiles, le foie.

La richesse de la paroi des vaisseaux est variable suivant leur taille. Ce sont les plus petits qui en contiennent le plus.

Dans la cellule elle-même, l'acide ascorbique se trouve au niveau du chondriôme pour les cellules riches, et de l'appareil de Golgi pour les cellules pauvres.

Voici quelques chiffres donnés par Giroud :

Espèce bovine

Acide ascorbique
en milligrammes pour 100 grammes

Organes	Techniques au Dichlorophénol Moy.	au Bleu de méthylène Moy.
Cerveau	17	19
» subst. gr.	17,2	13,2
» » bl.	12,2	8
Cristallin	35,2	29,6
Hum. vitrée	12,6	10,7
» aqueuse	17,6	13,5
Surrénale t	118	107,1
» cortic	148	120
» médull	92	73
Hypohyse	117,8	110,9
Epiphyse	21	14,4
Testicule	29,1	20,8
Ovaire	22,7	17,7
Corps jeaune	128,2	104
Thyroïde	16,7	13,2
Foie	21,2	19,9
Parotide	5,2	2,4
Pancréas	9	6
Estomac	4,5	3
Int. grêle	10,4	7,5
Rein	14,5	14
Poumon	15,3	14,4
Gland. lymph	40,3	24
Rate	30	20,6
Cœur	4,2	1,2
Muscle	1	0,25
Graisse	0,98	0, 36

Cobaye normal

Acide ascorbique

en milligrammes pour 100 grammes

Organes	Dichloro-phénol	Bleu de méthylène Moy.
Cerveau	18,6	12,8
Surrénale	130	114,3
Hypophyse	76,2	44,4
Testicule	21,8	18,3
Thyroïde	14,5	4,5
Foie	23	15,2
Pancréas	16	11,5
Estomac	6,4	4,7
Int. grêle	21	17
Rein	8,5	5,2
Poumon	14,9	7,1
Glangl. lymph.	31,3	28,1
Rate	32,5	19,8
Cœur	6,2	2,3
Muscle	2,3	1,1

Si l'on augmente la quantité de Vitamine C ingérée ou injectée, le taux des organes atteint un certain plafond qui n'est pas dépassé. La réserve hépatique augmente cependant plus lentement, mais elle atteint elle aussi un plafond.

La vitamine éliminée n'atteint jamais le chiffre de celle injectée. Il semble donc y avoir destruction partielle de celle-ci.

En résumé, les organes en régime normal atteignent un certain taux qu'ils ne dépassent pas. Le surplus est éliminé, détruit ou mis en réserve dans le foie.

Si l'on carence les animaux, la teneur en acide ascorbique des tissus diminue et tend vers 0. Si l'on emploie cependant la technique au dichlorophénol, on ne trouve jamais 0. On trouve toujours des quantités mesurables. Si l'on emploie la technique au bleu de méthylène, on trouve des chiffres pratiquement nuls pour certains organes, tandis que pour d'autres (hypophyse, testicules, cerveau) on trouve toujours des quantités mesurables (Giroud). Peut-être mesure-t-on une autre forme de l'acide ascorbique (comme l'acide monodéhydroascorbique) qui ne décolorerait pas le bleu.

C'est cette différence de technique qui explique que certains auteurs n'aient jamais trouvé de valeurs nulles pour les organes carencés, tandis que d'autres oui.

L'excrétion de l'acide ascorbique se fait au niveau

Cobayes carencés (24 jours)

Acide ascorbique en milligrammes pour 100 grammes

Organes	Nombre de dosages	Dichlorophénol		Bleu de méthylène		Différence
		Val. extr.	Moy.	Moy.	Val. extr.	
Cerveau	6	2,8 - 5	3,56	2,28	1,2 - 3,3	1,28
Surrénale	5	2,1 - 4,5	3,22	0,56	0,2 - 1	2,66
Hypophyse	2		13,30	8,43	9,7 - 15,6	4.87
Testicule	5	2,8 - 7,2	4,60	2,94	2 - 3,6	1,66
Thyroïde	3	0 - 2,8	1.76	0,75	0 - 3	1,01
Foie	5	1,8 - 5,3	3,18	0,36	0,08 - 0,8	2,82
Pancréas	5	1 - 3,5	1,80	0,68	0,2 - 2,2	1,12
Estomac	3	0,35 - 0,4	0,38	0	0	0,38
Int. grêle	3	0,4 - 0,9	0,66	0	0	0,66
Rein	5	1,2 - 1,6	1,44	0,14	0 - 0,3	1,30
Poumon	5	0,2 - 0,9	0,48	0,02	0 - 0,1	0,46
Glangl. lymph.	4	0,8 - 2,6	1,57	0,32	0 - 0,7	1,25
Rate	5	0,7 - 1,7	1,22	0,04	0 - 0,2	1,18
Cœur	5	0,6 - 1	0,80	0,02	0 - 0,1	0,78
Muscle	5	0,3 - 2,6	0,85	0	0 - traces	0,85

des reins. Le nitrate d'argent est réduit au niveau des vaisseaux des tubes contournés de la partie descendante de l'anse de HENLE, des espaces intertubulaires. L'élimination atteint son maximum trois heures après le repas.

L'excrétion dépend de l'état antérieur du sujet (celui-ci reconstituant ses réserves avant d'éliminer) et de la quantité ingérée.

En somme, on connaît en partie le voyage de la Vitamine C à travers l'organisme. On le connaît dans les grandes lignes, mais beaucoup de choses restent encore obscurés.

Pathologie de l'Avitaminose C.

I

Anatomie Pathologique de l'Avitaminose C.

Toutes les vitamines jouent un rôle dans la chimie cellulaire ,et bien qu'en l'absence de certaines vitamines les cellules puissent vivre, se multiplier et croître, elles cachent à leur intérieur des troubles pathologiques qui sont à la base des troubles de l'Avitaminose.

La Vitamine C forme un système d'oxydo-réduction que l'on a mis à la base de la respiration cellulaire. Comme il a été dit précédemment, la Vitamine C agit surtout par sa fonction diénol comme transporteur d'hydrogène. Il n'est donc pas étonnant que l'on ait invoqué une fonction si générale dans un grand nombre de troubles pathologiques. On a même trop souvent invoqué l'Avitaminose C. On lui a fait jouer le rôle de facteurs étiologiques dans un trop grand nombre de maladies. Cela explique le septicisme de certains praticiens qui, à leur tour, nient trop souvent le rôle de l'acide ascorbique.

En dehors d'un rôle pharmacologique de l'acide ascorbique qui n'a rien à voir avec la Vitamine C,

rôle que l'on ne connaît pas très bien encore et qui reste à explorer d'une façon plus approfondie, l'acide ascorbique est efficace en tant que Vitamine C dans toutes les carences spécifiques complètes ou non, polysymptomatiques ou non. Cette Avitaminose C est facile à vérifier, à dépister. L'épreuve de charge, si simple, si commode à réaliser, nous donne des possibilités de diagnostic que l'on n'a pas pour de nombreuses autres maladies.

Nous ne pourrons citer dans ce travail tous les états pathologiques pour lesquels a été employé l'acide ascorbique, nous ne pourrons mentionner tous les cas d'Avitaminose C. Les publications en sont actuellement trop nombreuses.

Avant de décrire les signes cliniques de l'Avitaminose C, nous en décrirons le substratum anatomique.

I

Anatomie Pathologique

La première atteinte de la carence en Vitamine C se fait au niveau du milieu intercellulaire des dérivés du mésenchyme.

La lésion la plus typique et la plus facile à décrire est celle du tissu conjonctif.

A l'état normal le tissu conjonctif est formé de cellules particulières, les fibroblastes, qui baignent à l'intérieur d'une substance amorphe. Cette substance amorphe est traversée de fibrilles de réticulum : fibrilles qui peuvent à leur tour se réunir pour former des bandes de collagène. C'est cette transformation de la substance amorphe en fibrilles et en bandes de collagène qui dépend de la Vitamine C. Cette transformation donne l'impression d'un phénomène colloïdal, la transformation d'un gèl.

Chez l'animal carencé, la substance amorphe existe bien toujours, mais il n'y a ni fibrilles ni bandes de collagène. Par contre, si l'on redonne de la Vitamine C à cet animal, fibrilles et bandes de collagène réapparaissent.

On ne sait si la Vitamine C agit directement sur le phénomène colloïdal ou sur le fibroblaste.

D'une part le fibroblaste paraît histologiquement sain, ce qui peut plaider en faveur d'une action

directe de la Vitamine C sur la substance amorphe, d'autre part au début du processus de guérison les fibrilles et le collagène se reforment tout contre la cellule, et cette cellule elle-même finit par être atteinte si le processus pathologique continue, ce qui prouverait une action de la Vitamine sur cette cellule.

A cause du rôle oxydo-réducteur de la Vitamine C, rôle si important pour les phénomènes colloïdaux, il semble que l'on puisse admettre l'action directe de la Vitamine C sur la substance amorphe. Quoi qu'il en soit, cette question n'est pas encore tranchée actuellement.

Capillaires. — On ne trouve pas de changement morphologique ni de troubles histologiques quelconques dans les capillaires d'animaux carencés. L'endothélium des capillaires est réuni par un ciment, mais tout autour se trouve le tissu conjonctif banal.

On ne peut localiser l'atteinte de l'Avitaminose C. Agit-elle sur le ciment intercellulaire? Agit-elle sur la gaine conjonctive qui entoure les vaisseaux? Rien ne prouve actuellement une éventualité plutôt qu'une autre. Les capillaires dérivent du mésenchyme au même titre que le tissu conjonctif qui les entoure ; il est donc normal qu'ils soient atteints.

Os. — Les lésions osseuses les plus fréquentes siègent au niveau des cartilages costaux, de l'extrémité distale du fémur, proximale de l'humérus, du poignet.

C'est l'extrémité juxta-épiphysaire de la diaphyse qui est atteinte d'abord. L'os à son niveau se raréfie, la coque se vide. L'épiphyse est prise plus tard.

L'examen révèle une raréfaction du cortex, un arrêt de la croissance de l'os. Toute l'articulation est remplacée par un tissu conjonctif pauvre en collagène. Dans ce tissu on trouve des fragments de cartilage de conjugaison calcifié. de trabécules ossifiés.

Si la lésion continue à évoluer, on voit apparaître des signes plus francs de scorbut : ce sont les hémorragies. Hémorragies en nappe sous-périostées, ou petites hémorragies le long de l'os.

Le diagnostic anatomo-pathologique de pareilles lésions est facile en général. Il n'est même pas nécessaire d'attendre des stades aussi évolués. Une articulation chondro-costale élargie montrant au microscope des fibres conjonctives fragiles, une zone aqueuse autour des ostéoblastes et l'absence de tissu ostéoïde, suffisent en général pour poser le diagnostic. Il n'en est plus de même quand la maladie est complexe, quand plusieurs troubles osseux se superposent. Il est ainsi difficile assez souvent de différencier les troubles osseux du scorbut de ceux du rachitisme.

Dents. — Chez le cobaye, la carence atteint d'abord les incisives. Il se forme alors une dentine poreuse, mais plus tard la matrice devient indifférenciée et retourne à l'état embryonnaire. Les odon-

toblastes émigrent à la périphérie et retournent eux aussi à des types plus simples.

L'émail et le ciment sont atteints de troubles identiques (Fish et Harris).

Chez l'homme les lésions sont superposables. La dentine devient poreuse. La lésion débute au niveau des canaux de Tomes. Dans la pulpe, il y a hypérhémie, dégénérescence des odontoblastes et formation de petits kystes. La lésion débute au niveau de l'apex et de la bifurcation du canal radiculaire.

Gencives. — Les gencives ne sont atteintes que s'il y a des dents. C'est du reste pour cela que les formes frustes du nourrisson passent souvent inaperçues. L'atteinte gingivale est d'autant plus marquée que la dent était, avant l'atteinte scorbutique, cassée, cariée, déformée. Les gencives se gonflent. Il se forme au niveau de la base des dents un bourrelet bleuâtre, violacé, qui saigne facilement au moindre contact, qui s'ulcère. Si la lésion évolue, les gencives se gonflent, empêchent le malade de manger à cause de la gêne et de la douleur provoquée par la mastication.

Au niveau des dents arrachées, l'os alvéolaire se raréfie.

Ces différentes lésions correspondent à des stades différents de l'atteinte : il y a d'abord hyperhémie, puis saignements faciles, et enfin ulcération de l'épithélium. Cette ulcération est la porte d'entrée d'infections qui contribuent à leur tour à ag-

graver l'état des gencives. Ces infections peuvent se transformer en une véritable gangrène buccale.

Les lésions gingivales sont précoces et manquent rarement au tableau clinique du scorbut. Si bien qu'il y a cinquante ans, on définisssait le scorbut comme une maladie généralisée apyrétique accompagnée de signes de fatigue et d'hémorragie apparaissant surtout au niveau des jambes et de lésions gingivales.

Muscles. — Les lésions musculaires n'apparaissent que dans les cas de scorbut sévère. Il y a dans un premier temps fragmentation du tissu noble, des fibres, et remplacement par le sarcoleine. Dans un deuxième temps, le tissu conjonctif lui-même perd ses bandes collagène. Souvent ces lésions s'accompagnent d'hémorragies.

Certains auteurs considèrent ces troubles comme n'appartenant pas au scorbut. D'autres, avec Hojer, les considèrent comme caractéristiques. La présence fréquente d'hémorragies semble donner raison à ces derniers.

Yeux. — On trouve dans le scorbut des hémorragies de l'œil et des régions avoisinantes (hématomes de la conjonctive, ecchymoses des paupières). Nous avons vu, dans le Service du Professeur Benhamou, une hémorragie du fond d'œil avec perte partielle de la vue. Cette hémorragie associée à d'autres signes de scorbut a rétrocédé à la suite d'injections d'acide ascorbique.

Peau. — Les lésions cutanées caractéristiques de l'Avitaminose C sont les hémorragies péri-folliculaires et pétéchiales. Elles se rencontrent le plus souvent aux extrémités, aux endroits les plus exposés au choc. On décrivait anciennement une atteinte du follicule lui-même, la fragmentation ou la chute du poil. On sait maintenant que ces lésions étaient caractéristiques d'une Avitaminose A.

Autres lésions. — Au cours du scorbut il peut y avoir atrophie de la moelle osseuse. Wolbach a décrit des cas expérimentaux dans lesquels il avait trouvé au niveau de la moelle de grands espaces remplis d'une substance amyloïde.

On a aussi décrit un agrandissement du cœur au cours de l'Avitaminose C. Pour Hojer, l'atteinte du muscle cardiaque serait le pendant de l'atteinte des muscles du squelette. Pour Dalldorff, il n'y aurait pas de lésions du muscle cardiaque.

Dans le scorbut expérimental on peut voir des hémorragies, des ulcérations du tractus gastro-intestinal pouvant conduire à la nécrose. Des cas ainsi avancés sont rares en pathologie humaine.

Enfin on peut trouver des hématomes un peu partout. Les cavités osseuses, entre autres, peuvent être le siège d'effusions sanguines.

Au niveau des chevilles, il peut y avoir de l'œdème.

Toutes ces manifestations pathologiques sont modifiées par deux facteurs : la croissance et la corpulence.

La croissance modifie tellement le tableau clinique du scorbut qu'il y a 200 ans on a décrit une maladie particulière chez l'enfant que l'on ne rattachait pas au scorbut, mais que l'on faisait voisiner avec le rachitisme. En fait, la ressemblance clinique est frappante.

Le scorbut, comme le rachitisme, localise ses atteintes au niveau des os en croissance. Il n'y a presque pas d'hématome chez le jeune. Par contre, l'ostéo-porose atteint, comme le rachitisme, les lignes de croissance de l'os.

La corpulence modifie la localisation et l'extension des lésions : la pression des chausses, le frottement des vêtements, les prédominances osseuses, sont des facteurs importants de la localisation et de l'extension des hémorragies. Ainsi les forgerons et les cardeurs localisent leurs lésions dans l'épaule ou le bras, les soldats dans le mollet et les masses sacro-lombaires.

Enfin, d'autres facteurs peuvent modifier l'atteinte. Ce sont les maladies, les causes qui augmentent le métabolisme basal, facteurs endocriniens, fatigues physiques. Toutes ces causes peuvent augmenter la sévérité d'une Avitaminose C. Souvent, c'est à l'occasion d'une maladie ou d'une fatigue physique exagérée que le scorbut se dévoile. Inversement, le scorbut agit sur la sévérité de la maladie. Et telle maladie qui aurait été bénigne a été aggravée du fait de l'influence de l'Avitaminose.

II

Les aspects cliniques du Scorbut

En dehors des grandes épidémies de scorbut, des périodes de famine où les signes de scorbut et d'inanition s'intriquent, le scorbut peut se présenter sous deux formes : la forme polysymptomatique classique, facile à reconnaître mais qui n'est pas très fréquente en temps normal, ou bien des formes monosymptomatiques qui sont la source fréquente d'erreurs de diagnostic.

Les *formes cliniques du scorbut* sont donc :

1° La forme classique ;

2° Les formes frustes :

a) Les formes hémorragiques ;

b) L'anémie scorbutique ;

c) Les ostéopathies et arthropathies scorbutiques.

1° La Forme Classique

Il s'agit d'un chômeur, d'un prisonnier, parfois d'un vieux célibataire ou d'un malade, soumis à un régime carencé ; par exemple à une alimentation composée de pain, de farine, de pâtes, de charcuterie, de conserves, de mets cuits, et dans laquelle n'entrent pas les aliments frais. Au bout de quelques mois, de huit à dix mois le plus souvent, ces sujets, plus ou moins carencés, présentent le tableau suivant :

1° Des symptômes généraux : asthénie progressive, fatigue physique et intellectuelle, lassitude extrême au point de garder le lit, amaigrissement, fièvre irrégulière, ou apyrexie.

2° Des symptômes buccaux : gencives tuméfiées, violacées, fongueuses, douloureuses, saignantes, généralement non ulcérées. C'est le tableau bien connu de la stomatite scorbutique qui siège autour des dents, des dents cariées plus souvent et qui les entoure et les surplombe d'un véritable bourrelet particulièrement épais. La mastication est ainsi rendue pénible, douloureuse.

3° Des symptômes cutanés, aussi caractéristiques, sinon plus caractéristiques, que cette stomatite saignante : pétéchies péripilaires, serrées les unes contre les autres, le long des jambes, des cuisses, atteignant plus rarement les avant-bras, le thorax ou

l'abdomen; petits cônes kératosiques au niveau des follicules pileux, et siégeant à côté des pétéchies : ecthyma ponctiforme alternant avec les pétéchies. Tout cet ensemble donne un aspect de peau ansérine aux téguments des membres inférieurs. De larges ecchymoses, de grands placards purpuriques s'étalent au niveau du cou-de-pied, au niveau du genou, le long des membres. Un œdème mollasse, qui cependant ne prend pas le godet, un peu en coulée de suif, infiltre les téguments. A la place de certaines pétéchies, et lorsqu'elles guérissent, apparaissent des taches pigmentaires.

4° Des douleurs osseuses et articulaires, plus particulièrement au niveau des genoux, obligeant les malades à laisser leurs membres inférieurs immobiles ou en flexion et en abduction, réalisant en somme des pseudoparalysies douloureuses, si caractéristiques chez le jeune enfant. La palpation, en même temps qu'elle réveille les douleurs, montre tantôt des glonflements articulaires et qui peuvent être des hémorthroses, tantôt des soulèvements périostés le long de la diaphyse du tibia ou du fémur, tantôt des gonflements limités à l'épiphyse du tibia ou de la partie inférieure du fémur. La localisation élective à la partie supérieure du tibia et du péroné et à la partie inférieure du fémur se traduit à l'écran tantôt par des soulèvements périostés, tantôt par des zones sombres, tantôt par de véritables géodes de décalcification.

5° Des hémorragies des muqueuses et des hémor-

ragies viscérales : épistaxis à répétition, mélænas, hématuries, métorragies, hémorragies des centres nerveux et des organes sensoriels.

6° Une anémie plus ou moins marquée, caractérisée par une teinte terreuse, tirant sur le jaune pâle, des téguments, avec pâleur avec décoloration des conjonctives. Les signes hématologiques qui sont à la base de cette anémie consistent en une diminution du chiffre des globules rouges avec une valeur globulaire tantôt normale, tantôt fortement abaissée, plus rarement augmentée. Le chiffre des globules blancs est parfois diminué, sans placification marquée de la formule leucocytaire; le chiffre des plaquettes sanguines est également abaissé.

L'évolution de cette forme classique est traînante, avec une aggravation lente, mais progressive des symptômes généraux et des symptômes locaux. L'asthénie peut faire place à de véritables troubles cérébraux : indifférence, hébétude, difficulté de répondre aux questions posées, négativisme. Des complications infectieuses peuvent survenir : nécrose au niveau des muqueuses, infections surajoutées, surtout au niveau de la bouche, septicémies. L'anémie peut devenir extrême, à la suite d'hémorragies répétées. La mort peut survenir si l'intervention thérapeutique est trop tardive. Au contraire, dès que le diagnostic est soupçonné et dès que l'on a prescrit un régime riche en légumes et en fruits frais, en oranges, en citrons surtout, dès que l'on a injecté ou que l'on fait absorber de l'acide ascorbique à la

dose de 300 à 500 mg. par jour, les malades guérissent progressivement et rapidement.

Nous avons pu voir un scorbut presque complet, dont voici l'observation :

OBSERVATION I

Le nommé D... A..., 5691, indigène de 27 ans, entre salle Laveran le 8 décembre 1938.

C'est un ancien marchand de légumes, prisonnier depuis un an, en cellule depuis 3 mois.

A son entrée il est en état d'asthénie profonde, et présente une gingivite hémorragique intense.

Le début de ses accidents remonterait, d'après lui, à 2 mois environ. Tant qu'il a suivi le régime commun de la prison, le sujet était en parfaite santé. Il avait bon appétit et mangeait, dit-il, 3 gamelles par jour.

Depuis trois mois, sujet mis en cellule.

Quinze à vingt jours après son entrée en cellule, le malade s'aperçoit que ses gencives saignent. Les hémorragies gingivales deviennent de plus en plus importantes. Les gencives se gonflent, deviennent douloureuses, empêchent le malade de mastiquer, de dormir. Les mouvements de déglutition deviennent très douloureux. L'haleine est fétide.

Il y a 1 mois et demi, il a perdu plusieurs dents. Le malade attribue cela à des coups qu'il aurait reçus de son gardien. En réalité, il n'y a pas trace

de contusions à l'endroit des dents manquantes. Il existe à leur niveau des gencives boursouflées, saignantes, avec pyorrhée. Les orifices alvéolaires sont encore béants.

Depuis deux mois, douleurs au niveau des mollets et des gencives, œdème des chevilles important. Il lui semble ne pas pouvoir marcher, mais comme il n'avait pas suffisamment de place pour se mouvoir, il n'a pu mettre ce fait à l'épreuve. Ce qui l'a le plus frappé, c'est une fatigue intense.

Il y a un mois, le malade aurait eu des hémorragies intestinales (selles noires).

Depuis, l'état général s'est aggravé, et le malade a été envoyé à l'hôpital.

Antécédents. — Pas d'antécédents pathologiques importants.

Enquête alimentaire. — Avant d'être prisonnier, il a eu, d'après lui, une alimentation variée (fruits, légumes, viandes, etc...).

La nourriture de la prison était par contre défectueuse. Elle se composait surtout de légumes secs, pommes de terre, pâtes et viandes. Rarement les prisonniers avaient des légumes verts ou des fruits.

Depuis trois mois, c'est-à-dire depuis qu'il est en cellule, son alimentation s'est encore restreinte. Il est au pain et à l'eau, ne mangeant jamais autre chose.

En somme, depuis son entrée en prison ce malade

vit sur ses réserves en Vitamine C. Avant sa cellule, il avait encore quelquefois un apport vitaminique qui contribuait à entretenir sa réserve; mais, après son entrée en cellule il n'a plus pris un milligramme de Vitamine C.

Examen. — A son entrée dans le service, c'est un sujet pâle qui se présente. Sa pâleur blafarde donne l'impression d'un grand anémique, mais elle s'accompgane d'œdèmes, de bouffissure du visage avec tuméfaction des lèvres.

L'examen de la bouche montre une gingivite hémorragique. Les gencives sont œdématiées, molles, bleuâtres, avce des ulcérations à contours vagues recouvertes d'un enduit pultacé. Ses gencives saignent au moindre contact. Les dents sont déchaussées, branlent dans leurs alvéoles. Il y a eu expulsion de plusieurs dents. Elles ont laissé à leur place des alvéoles béantes.

La langue est enflée, saburrale. La salivation est abondante.

L'haleine est fétide. Dans son crachoir on voit un mélange de sang, de salive, et de détritus divers.

Les membres sont tuméfiés, comme « coulés en cire », suivant l'expression de Hayem. L'œdème est dur, blanc, douloureux.

Il existe de grosses ecchymoses au niveau des orteils et des malléoles.

A un examen plus approfondi, on note de nom-

breuses lésions cutanées minuscules localisées autour des poils, donnant l'aspect de chair de poule. Chaque bulbe pileux est tuméfié à son sommet et présente soit une petite vésicule, soit une pétéchie, soit un petit cône kératosique.

L'examen des autres appareils n'a rien montré, si ce n'est une dyspnée *sine materia* et un souffle systolique de la pointe sans caractère, paraissant être un souffle anémique.

L'examen d'oto-rhino (Pr Aboulker) a montré une gingivite hémorragique sans lésion du pharynx ni du larynx ni de la bouche œsophagienne.

L'examen du fond de l'œil (Dr Antoine) a montré :

Œil gauche : légère hyperhémie du disque optique. Le long de la branche veineuse supérieure, gros fuseau vasculaire avec gaine d'œdème. Le long de la branche inférieure, même aspect mais sans œdème. Macula cerise.

Œil droit : Légère hyperhémie du disque avec aplasie vasculaire. Même aspect de la macula.

Examens de laboratoire.

G.R. = 2.300.000.

V.G. = 1,30.

Réticulocytes = 1,60 %.

Plaquettes = 156.000.
G.B. = 4.600.

Polyneutro	84	%
Poly éosino	3	%
Grand mono ...	2	%
Moyen mono ...	10,50	%
Lympho	0,50	%

Signe du lacet = négatif.
Temps de saignement = 7 minutes.
Temps de coagulation = 9 minutes.
Réaction du caillot = Début 25 minutes.
Total 40 minutes.

Rétractilité du caillot = normale.

Emiettement du caillot = ++.

Aspect du caillot après 24 heures = normal.

Sédimentation globulaire :

Après 30 minutes	15 mm
Après 1 heure	35 mm
Après 2 heures	80 mm
Après 24 heures	138 mm

Ponction de moelle osseuse stémale = normale.

Tubage gastrique = normal.

Le malade ayant une température aux environs de 38°, on lui fait une recherche d'hématozoaires, une hémoculture et un séro-diagnostic. Tout a été négatif.

Cuti-réaction, urée, B.W., tout était normal.

Urine normale.

En résumé, il s'agit donc d'un malade présentant une gingivite hémorragique accompagnée d'autres hémorragies intestinales et musculo-cutanées.

Il y a une anémie légèrement hyperchrome avec une régénération érythropoïétique normale.

Une asthénie et une profonde atteinte de l'état général.

Le syndrome humoral ne se manifeste que par une thrombopénie sans autre trouble de la crase sanguine.

Devant un tel tableau hématotique et clinique, étant donné la notion étiologique de carence alimentaire, nous avons pensé aussitôt au diagnostic de scorbut.

Pour confirmer ce diagnostic nous avons pratiqué l'épreuve de charge et nous avons dosé la Vitamine C dans les urines de 24 heures par la technique au bleu de méthylène de Martini et Bonsignore, modifiée par Mentzer et Vialar Goudou. Nous avons répété le dosage tous les jours. Voici les chiffres rapportés au tableau suivant :

	Injection de Vitamine C. en mgs	Excrétion de Vitamine C. en mgs
Le 10-12-38	1 = 800 mgs	Vitamine C. = 0
Le 11-12-38	1 = 900 mgs	Vitamine C. = 0
Le 12-12-38	1 = 900 mgs	Vitamine C. = 0

	Injection de Vitamine C. en mgs	Excrétion de Vitamine C. en mgs
Le 13-12-38		
Le 14-12-38	Pas d'injection	
Le 15-12-38		
Le 16-12-38		
Le 17-12-38		
Le 18-12-38	Injection 900 mgs	Vitamine C. = 0
Le 19-12-38		
Le 20-12-38		
Le 21-12-38	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 7 mg 2
Le 22-12-38	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 9 mg 2
Le 23-12-38	Pas d'injection	
Le 24-12-38	Injection = 1 gr	Vitamine C = 19 mg 1
Le 25-12-38	Injection = 1 gr	
Le 26-12-38	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 22 mg 2
Le 27-12-38	Injection = 800 mgs	Vitamine C = 43 mg 5
Le 28-12-38	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 72 mg 5
Le 29-12-38	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 65 mg 7
Le 30-12-38	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 153 mg 6
Le 31-12-38	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 161 mg 4
Le 1- 1-39	Pas d'injection	
Le 2- 1-39	Pas d'injection	
Le 3- 1-39	Injection = 600 mgs	Vitamine C = 33 mg 4
Le 4- 1-39	Pas d'injection	
Le 5- 1-39	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 48 mg 8
Le 6- 1-39	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 101 mg 2
Le 7- 1-39	Pas d'injection	
Le 8- 1-39	Injection = 500 mgs	Vitamine C = 94 mg

	Injection de Vitamine C. en mgs	Excrétion de Vitamine C. en mgs
Le 9- 1-39	Pas d'injection	
Le 10- 1-39	Injection = 600 mgs	Vitamine C = 116 mg
Le 11- 1-39	Injection = 400 mgs	Vitamine C = 96 mg 8
Le 12- 1-39	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 84 mg 6
Le 13- 1-39	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 87 mg 1

Il est évident, devant un tel tableau de l'excrétion urinaire, que le diagnostic de scorbut fut confirmé. Du reste, dès la première injection, l'asthénie a diminué, la gingivite s'est améliorée.

Les 13, 14 et 15 décembre 1938, on n'a pas fait d'injection. Il y eut immédiatement reprise des accidents constatés à son arrivée.

La reprise du traitement a amené une nouvelle régression des symptômes.

Une dizaine de jours après le début du traitement, le malade était transformé. La gingivite hémorragique avait pratiquement disparu, les suffusions sanguines étaient en voie de disparition, de même que le piqueté hémorragique. L'asthénie avait disparu. Le malade marchait, avait repris un appétit normal.

Les injections ont été continuées, et les analyses faites jusqu'au 13 janvier 1939. A partir de ce moment, on a continué à faire une injection quoti-

dienne de 300 mg. jusqu'au début de février. Le malade étant tout à fait rétabli, les injections ont été arrêtées. Le 20 février 1939, le malade sortait de l'hôpital absolument guéri, pesant 81 kg. alors qu'il en pesait 68 à son entrée. Son chiffre de globules rouges était normal.

L'épreuve de charge a été d'une grande utilité pour confirmer le diagnostic. Il a fallu 8 injections à 900 mg. par jour pour que le malade commençât à éliminer sa Vitamine C, et cependant le signe du lacet était négatif. Il est donc évident que, dans ce cas, le signe du lacet était en défaut.

A côté de la forme de scorbut que nous venons de décrire, forme complète où l'on trouve tous les signes du scorbut, il existe des formes monosymptomatiques où un seul signe se retrouve avec toutes les caractéristiques qu'il a dans la forme complète.

Le scorbut est une maladie hémorragipare avec anémie et troubles osseux. Ces trois signes vont donner des formes frustes du scorbut.

2° Les Formes frustes

a) Les Formes hémorragiques.

Il peut y avoir des hémorragies gingivales seules sans aucun autre signe. Les gencives sont alors gonflées, boursouflées, saignantes, ayant exactement le même aspect que dans la forme complète. C'est l'histoire alimentaire, c'est l'épreuve de charge qui en fait le diagnostic.

Les hémorragies cutanées apparaissant sous forme de purpura à répétition sont susceptibles de faire penser à toutes les varités de purpuras : purpura rhumatoïde, purpura anaphylactique, syndromes hémogéniques. Les examens du sang font abandonner le plus souvent l'hypothèse d'un trouble de la crase sanguine.

Mais nous avons observé des épistaxis à répétition dont la cause restait d'interprétation difficile, et c'est la notion d'un régime particulièrement suivi, volontairement ou involontairement par les malades, qui attirait davantage l'attention vers l'hypothèse d'une carence vitaminique, en l'absence de toute étiologie connue. La recherche biologique de l'acide ascorbique dans les urines permettait alors d'orienter le diagnostic.

Plus intéressantes encore sont les hémorragies rétiennes. Il s'agit de malades qui présentent des

troubles de la vue, avec une anémie autour de 2.000.000 à 2.500.000 globules rouges. L'examen du fond d'œil révèle la surprise de larges placards hémorragiques, de flammèches, autour de la papille. Le tubage du suc gastrique, après prise de peptone ou injection sous-cutanée d'histamine, montre de l'acide chlorhydrique libre. C'est alors que l'enquête alimentaire permet de soupçonner une carence en Vitamine C, et que la recherche systématique de l'acide ascorbique dans les urines permet d'en faire la preuve.

Chez notre malade, ce sont des métorragies qui, en l'absence de toute lésion locale, peuvent mettre sur la piste d'une Avitaminose C. Ici encore, c'est la recherche attentive de l'acide ascorbique dans les urines qui peut faire la preuve étiologique du syndrome.

Des mélænas, des hématuries, d'autres hémorragies viscérales, doivent faire envisager une telle étiologie, lorsque la sous-alimentation ou une carence alimentaire peuvent faire discuter le diagnostic de scorbut.

Mais, au cours de toutes ces hémorragies, en apparence solitaires, il faut savoir trouver dans un gonflement des gencives, dans un ecthyma ou dans un purpura péripilaire des jambes, dans une kératose pilaire, dans un purpura des membres inférieurs, la piste du diagnostic étiologique véritable.

Les conditions matérielles ne nous permettent pas de publier toutes les observations. A l'endroit où

nous nous trouvons actuellement, il est difficile d'avoir ces observations. Nous ne publierons que deux observations qui nous paraissent les plus intéressantes.

OBSERVATION II

Le nommé A.. B... H..., 5623, Marocain âgé de 38 ans, journalier au barrage du Fondouck, entre salle Laveran le 17 octobre 1938 pour spléno-mégalie et fièvre.

D'après lui, il serait malade depuis 3 à 4 mois environ. Il aurait eu des accès fébriles de type palustre tous les deux jours. Hospitalisé à El-Kettar pendant un mois, il en ressort amélioré mais non guéri. Depuis quinze jours, les accès auraient repris.

Mais ce malade, ayant fait au moment de son entrée des accès à 39°, entre moins à l'hôpital pour ces accès que pour son état général. Il a perdu ses forces, ne mange plus, ne peut plus se déplacer. Il est dyspnéique, et c'est dans un état d'adynamie preque complète qu'il entre à l'hôpital.

A son entrée, on est frappé par sa pâleur. Il est blafard; les conjonctives et les lèvres sont décolorées, mais en même temps sa face est bouffie.

Il est prostré, dyspnéique, et ne semble pas avoir la force de parler.

A l'auscultation cardiaque, on entend un souffle sans caractère, anémique vraisemblablement.

Il a une grosse tête, mesurant 28 cm. sur la ligne mamelonnaire. La spléno-contraction est positive.

La température est à 39°.

Par ailleurs, rien d'autre à l'examen.

Il semblait donc bien qu'il s'agissait d'un paludisme ordinaire simple si fréquent. Déjà, cependant, à ce moment, la bouffissure de la face n'entrait pas bien dans le tableau. Et l'examen des gencives montrait que, sans saigner encore, elles formaient déjà autour des dents un bourrelet violacé. Le malade se plaignant de ne pas bien voir, le Docteur Antoine pratiqua un examen de fond d'œil. Il révéla de gros œdèmes papillaires avec hémorragies, et donnait l'impression d'un fond d'œil d'anémie aplastique.

Des examens de laboratoire pratiqués à ce moment ont donné :

Recherche d'hématozoaires = négative.

G.R. = 2.820.000 anisocytose.

V.G. = 1,2.

G.B. = 2.400.

Poly neutro	49 %
Mono	35 %
Lympho	16 %

Ponction sternale = moelle normale.

Urines :

Albumine	
Glucose	Sang
Acétone	Fibrinogène
Pigment biliaire	Bilirubine
Sels biliaires	Cholestérine
Urotéline	Albumines totales = 0,55
Ph	
Hémoglobine	Globiline
Urée 7 gr. 50 %	R. de gaté = 30'
Chlorures 4 gr. 82 %	Urée = 0,33 %

En résumé, de tous les examens il ressortait que le malade avait une anémie à 2.820.000 avec une valeur globulaire de 1,2.

Le malade traité par de la quinine n'eut rapidement plus d'accès. Par contre, son état général empirait.

Le chiffre des globules rouges descendait. En même temps, ses gencives se tuméfiaient, s'ulcéraient, devenaient saignantes, et prenaient un aspect de scorbut typique.

Un examen du fond d'œil fait à nouveau montra une aggravation des hémorragies. Le malade ne voyait presque plus.

Nous avons à ce moment interrogé ce malade sur son alimentation. Il nous apprend alors que, Marocain d'origine, il vit seul sur les lieux de travail. Ne travaillant pas depuis longtemps dans des fermes, mais étant employé à la construction d'un barrage, il préparait donc lui-même sa nourriture, était obligé de manger surtout des légumes secs, de la viande, du couscous, aliments que l'on peut faire cuire sans surveillance à petit feu pendant les heures de travail.

Une épreuve de charge pratiquée le 30-10-38 montra que le malade mettait en réserve toute la Vitamine C qu'on lui injectait. Le malade était donc carencé.

Les jours suivants, l'injection et l'analyse se répétèrent, et voici les chiffres obtenus :

	Injection de Vitamine C. en mgs	Vitamine C. excrétée en 24 heures
Le 30-10-38	Injection = 400 mgs	Vitamine C. = 0
Le 31-10-38	Injection = 400 mgs	Vitamine C. = 0
Le 1-11-38	Injection = 400 mgs	Vitamine C. = 0
Le 2-11-38	Injection = 500 mgs	Vitamine C. = 0
Le 3-11-38	Injection = 400 mgs	Vitamine C. = 0
Le 4-11-38	Pas d'injection	
Le 5-11-38		
Le 6-11-38	Injection = 600 mgs	Vitamine C. = 0
Le 7-11-38	Injection = 600 mgs	Vitamine C. = 0
Le 8-11-38	Injection = 700 mgs	Vitamine C = 6 mg 4
Le 9-11-38	Injection = 500 mgs	Vitamine C = 11 mg 4
Le 10-11-38	Injection = 500 mgs	Vitamine C = 11 mg 6
Le 11-11-38	Injection = 500 mgs	
Le 12-11-38	Injection = 500 mgs	Vitamine C = 23 mg 2
Le 13-11-38	Injection = 600 mgs Ex = 1500	Vitamine C = 40 mg 2
Le 14-11-38	Injection = 600 mgs	
Le 15-11-38	Pas d'injection	
Le 16-11-38	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 25 mg 7
Le 17-11-38	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 23 mg 2
Le 18-11-38	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 34 mg 8
Le 19-11-38	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 19 mg 8
Le 20-11-38	Injection = 200 mgs	Vitamine C = 17 mg 4
Le 21-11-38	Injection = 200 mgs	Vitamine C = 20 mg 5
Le 22-11-38	Injection = 200 mgs	Vitamine C = 19 mg 4
	Pas de vitascobol	
Le 30-11-38	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 2 mg 9
Le 1-12-38	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 19 mg 7

Nouveau petit saignement des gencives. Fond d'œil normal.

	Injection de Vitamine C. en mgs	Vitamine C. excrétée en 24 heures
Le 4- 1-39	Injection = 900 mgs	Vitamine C = 18 mg 2
Le 5- 1-39	Injection = 500 mgs	Vitamine C = 28 mg 6
Le 6- 1-39	Injection = 500 mgs	Vitamine C = 42 mg 7
Le 7- 1-39	Pas d'injection	
Le 8- 1-39	Injection = 500 mgs	Vitamine C = 64 mg 6
Le 9- 1-39	Injection = 500 mgs	Vitamine C = 78 mg 1
Le 10- 1-39	Pas d'injection	
Le 11- 1-39	Injection = 400 mgs	Vitamine C = 90 mg 4
Le 12- 1-39	Injection = 300 mgs	Vitamine C = 82 mg 8
Le 13- 1-39	Injection = 200 mgs	Vitamine C = 78 mg 8

Du 13-1-39 au 1-2-39, le malade eut 300 mg. d'acide ascorbique par jour en injection.

Il a donc fallu 7 injections de 400, 500 et 600 mg. pour que le malade commençât à éliminer sa Vitamine C.

Rapidement, du reste, son état général s'améliorait. Le chiffre de ses globules rouges remontait en même temps que sa charge s'effectuait. Les gingivorragies disparurent. Le fond de l'œil revint à la normale, et le malade récupéra rapidement sa vue.

Voici le tableau de globules rouges pour montrer la guérison de l'anémie :

Poly-neutro	Poly-éosine	Grands mono	Moyens mono	lympho-cytes	Myclocytes	Normol-bastes
63	0	4	26	5,5	1,5	6
55,5	0,5	3	40	1	0	0
46,5	3	6,5	41	3	0	1,5
51,5	0,5	7	38,5	2,5	0	0
51,5	0	7,5	33,5	7,5		1,5
52	0,5	9,5	31,5	4	7,5	
53	0	0	41	2	2	2
49,5	1	4,5	40	2,5	2,5	0
58,5	2	4,5	30,5	1,5	2	1
61,5	7	8,5	20,5	2	2	0,5
49	6,5	3	37	3,5	1	0
41	5,5	9	42,5	1,5	0,5	0
40,5	4,5	12	33,5	8,5	1	0
47,5	1	0,5	33,5	16,5	1	0
57,5	6,5	7	34,5	3	1,5	0
47,5	6,5	1,5	35,5	4,5	2	2,5

20-11-38

Sédimentation globulaire :

Après 30 m. .... 120 mm.
» 1 h. ..... 141 mm.
» 2 h. ..... 150 mm.
» 24 h. ..... 165 mm.

4-2-39

Sédimentation globulaire :

Après 30 m. .... 5 mm.
» 1 h. ..... 44 mm.
» 2 h. ..... 73 mm.
» 24 h. ..... 122 mm.

	Glob. Rouges	Hémo-globine	Réticu-locytes	Plaquettes	Glob. Blancs
25-10-38	2.030.000	45	251/2.000	91.000	3.500
5-11-38	2.450.000	50	195/2.000	149.000	5.400
9-11-38	2.380.000	50	122/2.000	125.000	3.800
15-11-38	2.950.000	65	104/2.000	180.000	2.100
20-11-38	2.940.000	65	92/2.000	208.000	5.200
26-11-38	2.580.000	60	85/2.000	163.000	2.300
1-12-38	2.160.000	55	82/2.000	166.000	5.500
6-12-38	3.200.000	60	80/2.000	000'681	3.900
15-12-38	3.060.000	60	59/2.000	149.000	4.450
21-12-38	3.890.000	70	44/2.000	191.000	4.500
29-12-38	4.090.000	75	25/2.000	168.000	3.600
10- 1-39	4.380.000	80	27/2.000	170.000	4.200
10- 1-39	4.330.000	85	23/2.000	166.000	4.700
24- 1-39	4.920.000	90	25/2.000	193.000	5.250
31- 1-39	5.000.000	95	24/2.000	253.000	6.000
4 -2-39	5.400.000	95	21/2.000	208.000	5.400

Tubage gastrique :

	1	2	3	4
HCl libre	1	0,10	1,70	1,90
Acidité totale ..	0,10	1,20	2,40	2,40
PH	6,5	3,0	2,0	2,0
Mucus	+	+	+	+

Le 25-10-38

Sédimentation globulaire :

Après 30 m... 150 mm.
» 1 h... 155 mm.
» 2 h... 160 mm.
» 24 h... 167 mm.

Signe du lacet : 0.

Temps de saignement : 10 minutes.

Temps de coagulation : 8 minutes.

Rétraction du caillot : Début 1 h. 20.

Totale 1 h. 45.

Rétractilité du caillot : latéral.

Emiettement du caillot : ++.

Aspect du caillot après 24 heures : normal.

Résistance globulaire :

Sang total	52, 48, 40
Globules rouges déplasmatisés	50, 48, 38

Le malade se rétablissait. Mais, du 23 au 30-11-38, on avait arrêté les injections. Reprises pendant 2 jours, elles avaient été arrêtées de nouveau. Les gingivorragies réapparurent à ce moment, mais le fond d'œil resta normal. La reprise du traitement fit rapidement disparaître cela.

Les analyses furent poursuivies jusqu'au 13-1-39 mais, après, le malade continua à recevoir 300 mg. d'acide ascorbique en injection par jour jusqu'au 1er février 1939.

Le malade sortit le 16 février 1939, complètement rétabli, pesant 70 kg. alors qu'il en pesait 57 en entrant. Le chiffre de ses globules rouges était passé à 5.400.000.

OBSERVATION III

Le nommé A... B... A..., 5590, Marocain de 28 ans, manœuvre, entre salle Laveran pour grosse rate, troubles digestifs et faiblesse générale.

A son entrée dans le service, c'est un sujet asthénié, amaigri, très pâle, présentant une anémie complète.

Son abdomen légèrement, augmenté de volume, présente de la matité libre dans les flancs.

— Grosse rate.

— Foie normal.

— Circulation collatérale abdominale très légère.

— Un peu de matité aux bases pulmonaires.

— Tous les autres appareils sont normaux.

En somme, il s'agissait d'une ascite légère. Ponctionnée, elle a donné :

Liquide citrin :

Albumine = 18.

Rivalta = nég.

Cytologie = sans lympho.

Epreuve de l'eau normale.

Tout faisait penser à une cirrhose simple au début, mais, depuis très longtemps cependant, le malade présente des hémorragies :

— Il y a deux ans : hématemèse abondante.

Six mois après, deux nouvelles hématémèses.

Epistaxis pendant cette période très fréquents.

Ecchymoses au moindre contact.

Lorsqu'il se coupait, hémorragies très longues à se tarir.

En somme, cirrhose récente avec tendance hémorragipare ancienne.

L'interrogatoire apprend que c'est un ancien paludéen, un syphilitique, mais non un éthylique.

Une formule et numération donne à ce moment :

— Globules rouges = 3.900.000.
— Valeur globulaire = 1.
— Globules blancs = 4.000.
— Poly-neutro = 86.
— Poly-éosine = 2.
— Mono = 10.
— Lympho = 2.

Le malade prend des extraits hépatiques et est mis en observation. Son abdomen grossit. Son ascite augmente.

Le 24-19-38, c'est-à-dire un mois après son entrée, le malade vomit brusquement une quantité assez abondante de sang.

Un examen plus approfondi montre que ses gencives sont saignantes, boursouflées.

Nous interrogeons le malade sur son alimentation et nous apprenons que c'est un Marocain vivant depuis longtemps en Algérie. Ce célibataire fait lui-même sa cuisine. Son alimentation consiste surtout en couscous et en légumes secs.

Une épreuve de charge montre qu'il y a carence.

Le 24-10-38	Injection = 400 mg.	Vitamine C = 0 mg
Le 26-10-38	Injection = 400 mg.	Vitamine C = 0 mg
Le 27-10-38	Injection = 600 mg.	Vitamine C = 0 mg
Le 28-10-38	Injection = 700 mg.	Vitamine C = 0 mg
Le 29-10-38	Injection = 800 mg.	Vitamine C = 4 mg
Le 30-10-38	Injection = 700 mg.	Vitamine C = 11 mg 6
Le 31-10-38	Injection = 700 mg.	
Le 1-11-38	Injection = 600 mg.	Vitamine C = 59 mg 7
Le 2-11-38	Injection = 700 mg.	Vitamine C = 145 mg
Le 3-11-38	Injection = 700 mg.	Vitamine C = 162 mg 8
Le 4-11-38	Pas d'injection	
Le 5-11-38	Pas d'injection	
Le 6-11-38	Injection = 900 mg.	Vitamine C = 28 mg 8
Le 7-11-38	Injection = 800 mg.	Vitamine C = 78 mg 4
Le 8-11-38	Injection = 700 mg.	Vitamine C = 154 mg 8
Le 9-11-38	Injection = 500 mg.	
Le 10-11-38	Injection = 500 mg.	
Le 11-11-38	Injection = 500 mg	
Le 12-11-38	Injection = 500 mg.	Vitamine C = 262 mg 6
Le 13-11-38	Injection = 300 mg.	Vitamine C = 116 mg
Le 14-11-38	Injection = 300 mg.	Vitamine C = 152 mg 3
Le 15-11-38	Injection = 0 mg.	
Le 16-11-38	Injection = 300 mg.	Vitamine C = 89 mg 7

Ce même jour l'examen sanguin donnait :

— Globules rouges = 2.420.000.
— Réticulocytes = 2,85 %.
— Globules blancs = 2.300.
— Poly-neutro = 72,5.
— Poly-éosine = 3,5.
— Grands-mono = 1.
— Moyens-mono = 19.
— Lympho = 4.
— Plaquettes = 227.000.
— Signe du lacet = +.
— Temps de saignement = 3'.
— Temps de coagulation = 8'.
— Rétractilité du caillot = latérale.

Cependant, l'état général décline après une période d'amélioration survenue au moment des premières injections de Vitamine C.

Peu à peu un œdème des membres inférieurs s'installe. Le ventre se ballonne. Une fièvre irrégulière aux environs de 38° fait son apparition. Le malade ne bouge plus dans son lit.

C'est a ce moment que l'excrétion de Vitamine C augmente. L'état général semble baisser au fur et à mesure que cette excrétion augmente. Cependant immédiatement après l'injection ce malade qui était moribond, ne bougeait plus, s'assied sur son lit, parle. Cette période de reprise qui durait une heure

au début diminue de plus en plus. Nous faisons alors la même dose en 2 ou 3 injections par jour. A chaque fois il y a eu une amélioration momentanée. Tout se passe comme si la Vitamine C ne peut plus être mise en réserve.

Nous arrêtons les injections. Trois jours après, le malade meurt.

A l'autopsie nous trouvons :

1° Une gastrite hémorragique. La muqueuse gastrique est striée d'un piqueté hémorragique. Par place, des zones d'hémorragies en nappe.

— Emiettement du caillot : +.

— Aspect du caillot après 24 heures : normal.

— Sédimentation globulaire :

Après 30 minutes	20 mm
Après 1 heure	42 mm
Après 2 heures	90 mm
Après 24 heures	168 mm

2° Un vieil ulcère calleux cicatrisé non saignant.

3° Un foie cirrhotique typique, petit, scléreux, donnant à la coupe l'aspect clouté caractéristique.

Le laboratoire d'anatomie pathologique répond :

— Foie cirrhotique.

— Ulcère calleux.

— Gastrite hémorragique en nappe.

Un dosage de Vitamine C dans le foie pratiqué immédiatement après le décès suivant la technique au bleu de méthylène de Mentzer et Vialar Goudou a donné les chiffres suivants :

Foie : 0 mg. 6 pour 100 gr. de tissus (moyenne de 5 dosages). Le taux normal du foie humain est de 20 mgs pour 100 gr. de tissus.

En conclusion, il semble bien que chez ce cirrhotique parmi les fonctions du foie lésées il y avait la fonction réservoir de Vitamine C. Nous avons exploré d'autres cirrhoses. La plupart d'entre elles ne sont pas carencées. Cependant, parmi les cirrhoses qui saignent, on en trouve qui font une Avitaminose C.

Nous avons eu ainsi deux autres cirrhoses avec gingivorragies où nous avons pu voir s'installer la carence.

b) L'Anémie scorbutique

L'action de la Vitamine C sur la moelle osseuse est identique à celle de la thyroxine. La carence en Vitamine C arrête le développement du globule rouge et, suivant que cet arrêt de la maturation est partiel ou complet, le développement s'arrête au stade macroblastique ou normoblastique. On pourra donc avoir, au cours de l'Avitaminose C, des anémies macrocytiques ou normocytiques. Ces anémies traitées par la Vitamine C donnent une réponse réticulocytaire et guérissent sans modification du ré-

gime ni administration de médicaments autre que l'acide ascorbique.

L'anémie scorbutique peut exister sans autre manifestation du scorbut et inversement il peut y avoir des scorbuts sans anémie.

Dans les deux observations précédentes, il y avait anémie mais elle était accompagnée d'autres signes du scorbut. Parfois cependant, un malade vient consulter pour une anémie croissante s'accompagnant d'une asthénie progressive.

L'examen clinique ne révèle rien. Les examens hématologiques, le tubage gastrique permettent d'éliminer l'anémie de Biermer, l'anémie hypochrome de Hayem Faber. Ce n'est qu'un interrogatoire serré sur l'alimentation et surtout l'épreuve de charge qui feront le diagnostic. Celui-ci sera confirmé par les résultats thérapeutiques.

OBSERVATION IV

La nommée B... B..., 3.666, femme indigène de 30 ans, entre salle Maillot le 22 février 1939 alors qu'elle est enceinte.

Auparavant, elle était à la Maternité où elle était entrée à cause de son mauvais état général et d'une pâleur extrême.

La maladie avait commencé dès le début de la grossesse. Alors qu'elle ne présentait aucun trouble, ni vomissement, ni diarrhée, elle devient de plus en plus pâle et s'asthénie de plus en plus. A

son entrée à la Maternité, elle est dans un tel état d'asthénie et de pâleur que l'on se demande si l'on ne va pas être obligé d'expulser le fœtus.

A son entrée salle Maillot, l'examen ne révèle rien, sauf un petit souffle cardiaque anémique, mais tous les autres appareils sont normaux.

L'examen hématologique révèle une anémie à 1.380.000 légèrement hyperchrome, le tubage gastrique est normal.

Cependant, l'examen des gencives montre qu'elles sont légèrement gonflées, bleuâtres, mais ne saignent pas. De même le faciès pâle de la malade s'accompagne de bouffissure.

L'interrogatoire alimentaire nous fait apprendre que son mari, boulanger à l'occasion, ne travaille pas depuis bientôt un an. De plus, elle a 4 enfants qui sont tous à la maison, et dont le plus âgé a neuf ans ; aucun ne travaille. Son alimentation, très insuffisante avant, ne l'est donc plus maintenant.

Elle se compose surtout de couscous, de pain, de légumes secs et de viande. La famille ne fait qu'un repas par jour. Le soir, personne ne mange.

L'épreuve de charge vient confirmer l'impression déjà donnée par la clinique. Il s'agit d'une anémie scorbutique.

Le tableau montre les injections et les excrétions quotidiennes :

	Vitamine C injectée en mg.	Vitamine C excrétée en 24 heures
Le 18- 2-39	Injection = 500 mg.	0
Le 26- 2-39	Injection = 500 mg.	0
Le 27- 2-39	Injection = 500 mg.	0
Le 1- 3-39	Injection = 500 mg.	0
Le 2- 3-39	Injection = 500 mg.	2 mg. 9
Le 3- 3-39	Injection = 500 mg.	6 mg. 84
Le 4- 3-39	Injection = 600 mg.	38 mg. 7
Le 5- 3-39	Injection = 600 mg.	58 mg.
Le 6- 3-39	Injection = 600 mg.	68 mg.
Le 7- 3-39	Injection = 1.000 mg	94 mg. 2
Le 8- 3-39	Injection = 1.000 mg	103 mg. 5
Le 9- 3-39	Injection = 1.000 mg	116 mg. 8
Le 10- 3-39	Injection = 1.000 mg	134 mg.
Le 11- 3-39	Injection = 700 mg.	108 mg. 7
Le 12- 3-39	Injection = 700 mg.	112 mg. 2
Le 13- 3-39	Injection = 1.000 mg	143 mg. 5
Le 14- 3-39	Injection = 900 mg.	113 mg.
Le 15- 3-39	Injection = 900 mg.	99 mg. 6
Le 16- 3-39	Injection = 800 mg.	78 mg.
Le 17- 3-39	Injection = 700 mg.	67 mg. 5
Le 18- 3-39	Injection = 700 mg.	63 mg. 6
Le 19- 3-39	Pas d'injection	
Le 20- 3-39	Pas d'injection	

Nous avons d'abord fait des injections de 500 mg. mais comme la réaction réticulocytaire ne se faisait pas nettement, les doses ont été augmentées jusqu'à atteindre 1 gr.

Parallèlement à la saturation, on voit dans le tableau des chiffres des globules rouges monter le chiffre des réticulocytes. Il semble que dès que les doses ont été diminuées, le chiffre des réticulocytes aussi. A l'arrêt des injections, les réticulocytes sont tombées petit à petit.

Poly-éosine	Grands-mono	Moyens-mono	Lympho-cites	Myélo-cites	Normo-blastes
0	3	2,5	1,5	3	6
0	0	22	3,5	5	3
0,5	3	33	5	4,5	6,5
0	1,5	26,5	5,5	5	3,5
0,5	0	27	5	2,5	
2	0,5	23,5	3,5	3	2,5
1,5	0	19	1,5	3	2,5
0,5	0,5	26	2	4	2
1	0,5	28,5	2,5	6	1
1,5	0,5	23	2	5,5	0,5
2,5	1	25,5	1,5	6	2,5
1	1,5	31,5	3	3	2
3	0	32,5	1	3,5	1
1	0	25,5	3	2	1
2	0	29,5	4	4	1
1	1	30,5	9	3,5	1,5
1,5	0,5	35,5	5,5	1	1
1	1	31,5	3	2,5	0,5

Le 7-3-39

Sédimentation globulaire

Après 30 m... 125 mm.
» 1 h... 140 mm.
» 2 h... 150 mm.
» 24 h... 178 mm.

	Globules rouges	Hémog.	Réticulocytes	Plaquettes	Globules blancs	Polyneutro
18-2-39	1.380.000	33	43/2.000	135.000	4.100	67,5
20-2-39	1.550.000	33	50/2.000	110.000	4.600	69,5
25-2-39	1.770.000	35	103/2.000	155.000	4.450	54
27-2-39	1.900.000	40	95/2.000	148.000	3.950	61,5
1-3-39	1.930.000	40	109/2.000	158.000	3.950	65
3-3-39	1.950.000	40	112/2.000	148.000	5.550	67,5
5-3-39	2.650.000	45	135/2.000	150.000	4.600	74,5
7-3-39	2.590.000	45	138/2.000	188.000	5.100	67
9-3-39	2.600.000	45	153/2.000	209.000	4.100	59,5
11-3-39	2.570.000	45	208/2.000	207.000	4.200	67,5
13-3-39	2 530.000	45	222/2 000	199.000	5.800	63,5
15-3-39	2.850.000	50	289/2.000	204.000	3.250	60
17-3-39	3.380.000	53	245/2.000	201.000	4.800	60
20-3-39	3.240.000	55	158/2.000	208.000	4.100	58,5
23-3-39	3.050.000	55	112/2.000	218.000	5.500	60,5
24-3-39	3.080.000	55	93/2.000	214.000	4.800	55
30-3-39	2.900.000	55	84/2.000	222.000	4.600	55
4-4-39	3.000.000	55	87/2.000	230.000	2.200	61

7 Mars 1939

Signe du lacet	0
Temps de saignement.	plus d'une heure.
Temps de coagulation .	10 minutes.
Rétraction du caillot . .	Début : 30 m. Totale : 45 m.
Rétractilité du caillot .	fortement.
Emiettement du caillot.	+
Aspect du caillot après 24 heures	normal.

Nous voulions reprendre le traitement mais la malade n'a plus voulu rester à l'hôpital. Elle sortit, pouvant de nouveau s'occuper du ménage et ayant repris des couleurs. En résumé de cette observation, on peut conclure que :

1) La réaction réticulocytaire peut servir de preuve diagnostique et guide dans la conduite du traitement.

2) Qu'il s'agissait ici d'une femme grande, que les quantités d'acide ascorbique qui ont été nécessaires étaient plus importantes que d'habitude puisqu'il fallait satisfaire la mère et le fœtus.

Ostéopathies et Arthropathies scorbutiques

Mouriquand et ses collaborateurs ont attiré l'attention sur les ostéopathies et les arthropathies au

cours de l'Avitaminose C. Expérimentant sur l'animal, Mouriquand trouve un aspect de l'os différent au cours de l'Avitaminose C aiguë, subaiguë et chronique.

Au cours de l'avitaminose aiguë, les épiphyses fémorales et tibiales se ramollissent, deviennent comme du carton mouillé et se creusent de géodes. Les diaphyses deviennent fragiles et se cassent à la moindre occasion.

Au cours de l'avitaminose C subaiguë, on trouve une décalcification plus ou moins accentuée des épiphyses, mais rarement de périostéose.

Au cours de l'avitaminose chronique, on trouve des lésions de décalcification mais surtout de périostéose. Il apparaît d'abord un épaississement du fémur, épaississement qui va en s'étendant et gagne même le tibia.

Chez l'homme, ces atteintes osseuses n'apparaissent qu'au cours de l'hypovitaminose chronique. Leur siège de prédilection est le genou, plus rarement l'épaule ou la hanche. Ces affections peuvent donner le change avec des affections rhumatismales, syphilitiques, hémophiliques. Les douleurs gênent d'abord la marche, plus tard l'interdisent complètement. On se trouve alors en présence de plusieurs aspects cliniques : tantôt celui d'une hémarthrose, et la ponction exploratrice retirera du sang avec présence de nombreux polynucléaires non altérés ; tantôt celui d'une épiphysite localisée à l'ex-

trémité supérieure du tibia, ou à la partie inférieure du fémur ; et l'examen radiographique montrera tantôt un gonflement homogène, tantôt de véritables géodes de décalcification (Cain) ; tantôt aussi un gonflement de l'os le long de la diaphyse fémorale, tibiale ou péronière ; et l'examen radiographique pourra montrer le classique décollement sous-périosté. Dans tous les cas, la notion de carence, l'existence d'un bourrelet gingival, quelques points de purpura péripilaire inciteront à la recherche de l'acide ascorbique dans les urines, à l'idée d'un traitement d'épreuve par l'acide ascorbique et les résultats confirmeront l'hypothèse d'une étiologie scorbutique.

III

Vitamine C. dans les Maladies

En dehors des états scorbutiques, la Vitamine C a été employée dans un très grand nombre de maladies. Nous ne pourrons toutes les voir dans cette thèse. Chaque jour, on publie de nouvelles utilisations de l'acide ascorbique.

Nous classerons ces cas dans les rubriques suivantes :

a) Vitamine C et maladies infectieuses.
b) Vitamine C et maladies du sang.
c) Vitamine C et maladies du tube digestif.
d) Vitamine C et immunité.
e) Vitamine C et glandes endocrines.
f) Vitamine C et cataracte.

a) Vitamine C et maladies infectieuses

On a employé la Vitamine C dans presque toutes les maladies infectieuses.

Diphtérie.

En particulier, il y a eu de nombreuses publications sur le traitement de la dyphtérie maligne par le sérum associé à l'Acide ascorbique. Bauberger et Zell, de Hambourg et de nombreux autres auteurs auraient obtenu ainsi de bons résultats. Cette thérapeutique est basée sur les faits suivants :

1) Au cours de la diphtérie maligne, les surrénales sont presque toujours atteintes. Or les surrénales sont un des réservoirs de la Vitamine C.

2) *In vitro* la Vitamine C inactive la toxine.

3) Chez les cobayes, l'action de la toxine diphtérique peut être combattue par l'acide ascorbique et la cortine.

4) Les cobayes carencés sont beaucoup plus sensibles à la toxine que les autres.

5) L'administration de Vitamine C à des cobayes normaux augmentent leur résistance à la toxine.

En réalité, l'avis des auteurs est partagé quant à la valeur thérapeutique de la Vitamine C dans la diphtérie.

Rhumatisme articulaire aigu.

Le rhumatisme articulaire aigu frappe plus les classes pauvres que les classes riches. On a pensé qu'il y avait une raison alimentaire à cela. Cepen-

dant, Warner et Winterton font, aux Etats-Unis, une enquête alimentaire et s'aperçoivent que les enfants rhumatisants avaient une nourriture aussi suffisante que les autres.

Rinehart injecte à des cobayes des streptocoques de virulence variée. Chez les cobayes non carencés, on observait une inflammation des valvules du cœur.

Sendray et Schultz examinent des rhumatisants et trouvent qu'ils font une hypovitaminose C. Cependant ils rattachent cette hypoavitaminose à l'état infectieux. Schultz ne peut reproduire les expériences de Rinehart. De même, il vit que l'acide ascorbique n'avait aucune influence sur la fréquence et la gravité des rechutes dans le rhumatisme aigu.

Cependant Abbasy, Hill, Harris font des épreuves de charge chez des rhumatisants, des tuberculeux et des normaux. Ils en concluent que les lésions des rhumatisants et des tuberculeux sont accrues.

Parson fait les mêmes expériences et conclut que les rhumatisants aigus n'ont pas de plus grands besoins que les autres.

Nous avons fait nous-même plusieurs épreuves de charge chez les rhumatisants. Jamais, nous n'avons trouvé de carence.

Fièvre typhoïde.

Si la fréquence et l'apparition de la fièvre typhoï-

de n'ont rien à voir avec l'avitaminose C, beaucoup de médecins mettent leurs malades au régime lacté pendant toute l'évolution de la maladie. Or d'une part l'apport vitaminique fourni par le régime lacté est insuffisant ; d'autre part, la fièvre typhoïde, comme tous les états infectieux, augmente les métabolismes et en particulier celui de la Vitamine C.

Nous avons examiné quelques typhoïdes au décours de leur affection et nous avons souvent trouvé des carences. Cette avitaminose C, au cours de l'affection typhique, explique peut-être certaines complications.

Voici une de ces observations :

OBSERVATION V

Le nommé P... J..., 5.790, entre en salle Laveran le 2 mars 1939 pour affection fébrile.

Le diagnostic de fièvre typhoïde est confirmé par l'hémoculture et le sero diagnostic.

Le malade est mis au régime lacté pendant toute l'évolution de sa maladie.

A la fin du deuxième septennaire, il fait une première hémorragie intestinale. Elle est traitée par le chlorure de calcium et l'anthéma.

Trois jours après, le malade fait une troisième hémorragie.

Nous pratiquons à ce moment une épreuve de charge en injectant 500 mgr. d'acide ascorbique. Le lendemain, les urines montraient que rien n'avait été excrété.

Les jours suivants, nous pratiquons les injections suivantes :

	Vitamine C injectée	Vitamine C excrétée en 24 heures
Le 12- 3-39	Injection = 500 mg	0
Le 13- 3-39	Injection = 500 mg.	0
Le 14- 3-39	Injection = 500 mg.	0
Le 15- 3-39	Injection = 500 mg.	18 mg. 5

A partir de ce moment, on a donné 200 mg. d'acide ascorbique par jour jusqu'à guérison.

Dès la première injection d'acide ascorbique, les hémorragies ne se sont plus reproduites.

La fièvre typhoïde a continué son évolution et le malade est sorti guéri le 30 avril 1939 sans aucune autre complication.

b) Vitamine C et maladies du sang

Il y a quelques publications traitant de la relation de la Vitamine C et des maladies du sang.

Stephens et Hausley ont noté la teneur en Vitamine C des globules blancs au cours de la leucémie.

Eufinger et Gaehtgens ont traité des leucémies avec 2.000 mg. d'acide ascorbique. Ils auraient obtenu un retour au chiffre normal.

De nombreux autres auteurs nient toute valeur à la Vitamine C dans les leucémies.

Tomaszewski étudie l'influence de la Vitamine C sur la formule leucocytaire de sujets sains et de malades. Ce n'est que dans certains cas de leucocytose modérée qu'il aurait obtenu des résultats. Pour la leucémie, il y aurait eu des résultats très variables.

Nous avons fait des épreuves de charge chez des leucémiques et nous n'avons jamais trouvé de carence.

On a aussi publié quelques cas de succès dans l'agranulocytose.

Au cours de l'agranulocytose, de l'anémie aplastique, il y a une véritable sidération des cellules souches de la moelle osseuse qui ne se développent plus. Or au cours de l'anémie par carence en Vitamine C, il y a un tableau un peu identique. On pouvait donc penser que l'avitaminose C jouait un rôle au cours des agranulocytoses post pyramidon, post stovarsolique, etc...

Voici une observation d'agranulocytose :

OBSERVATION VI

Le nommé P... Y..., âgé de 38 ans, entre salle Laveran le 6 octobre 1938 avec le diagnostic d'agranulocytose.

Au début du mois d'août, il avait eu du sang dans

les selles sans diarrhée. Un médecin consulté avait traité par du stovarsol (3 comprimés à 0 gr. 25 par jour pendant trois jours). Arrêt du saignement et du stovarsol.

Huit jours plus tard, nouveaux saignements. Le malade prend de lui-même 3 comprimés de stovarsol tous les deux jours pendant trois semaines.

De nouveau, arrêt du sang dans les selles. Le malade se rend compte du reste que des hémorroïdes en sont la cause.

Bon état général jusqu'au 7 septembre. A ce moment, une angine se déclare. Le médecin ordonne lavages, gargarismes et quatre injections d'immunizol.

Le 15 septembre, aggravation de l'angine. Température à 39°. Crachats hémoptoïques. Dysphagie. Ulcération de l'amygdale droite.

L'état général va en s'aggravant.

Le 28-9-38 le spécialiste est consulté devant une formule :

— Globules rouges = 5.000.000.
— Globules blancs = 1.800.
— Poly = 19 %.
— Lympho = 73 %.
— Mono = 8 %.

Le frottis de gorge montre la présence de nombreux spirochètes.

L'hospitalisation est décidée. Il entre dans le service d'oto-rhino le 1er-10-38.

Examens donnent :

— Globules rouges = 2.610.000.
— Réticulocytes = 18/2.000.
— Plaquettes = 36.000.
— Globules blancs = 1.250.
— Poly-neutro = 6 %.
— Poly-éosine = 1 %.
— Grands-mono = 0.
— Moyens-mono = 85 %.
— Lympho = 8 %.

Signe du lacet : +++.

Temps de saignement : plus d'une heure.

Temps de coagulation : 20 minutes.

Rétractilité du caillot : coagulation de type plasmatique.

L'état général devenant de plus en plus mauvais, il est envoyé le 6-10-38 salle Laveran.

Une nouvelle formule confirme la diminution des granulocytes. Le 13-10-38 voici sa formule :

— Globules rouges = 1.520.000.
— Réticulocytes = 0.
— Plaquettes = 62.000.
— Globules blancs = 1.250.
— Poly = 8 %.

— Grands-mono = 0.

— Moyens-mono = 87.

— Lympho = 5.

Malgré les transfusions que l'on avait faites depuis son entrée, le malade meurt le 14 au matin.

Dès son entrée à l'hôpital, nous l'avions interrogé au point de vue alimentation. Il aurait une alimentation normale, mais il y a 12 ans aurait eu de la dysenterie. Depuis il serait sujet aux troubles intestinaux.

Voici les résultats des épreuves de charge :

	Vitamine C injectée	Vitamine C excrétée en 24 heures
Le 7-10-38	Injection = 500 mg.	Ex. de Vitamine C = 0
Le 8-10-38	Injection = 500 mg.	Ex. de Vitamine C = 0
Le 9-10-38	Injection = 500 mg.	Ex. de Vitamine C = 0
Le 10-10-38	Injection = 500 mg.	Ex. de Vitamine C = 0
Le 11-10-38	Injection = 500 mg. + 6 citrons	Ex. de Vitamine C = 0
Le 12-10-38	Injection = 500 mg. + 6 citrons	Ex. de Vit. C = 2 mg. 8
Le 13-10-38	Injection = 500 mg. + 6 citrons	Ex. de Vit. C = 3 mg. 2

Il est donc certain que ce malade était carencé. Quelle a été l'action de son Avitaminose sur son agranulocytose? Elle est difficile à dire. Peut-être pourrait-on l'interpréter comme une action favori-

sante de la sidération de la moelle osseuse. Seules des expériences faites sur le cobaye pourraient amener à une conclusion.

c) Vitamine C et Maladies du tube digestif.

Ulcère gastrique.

Harris, ayant fait des épreuves de charge chez des malades hospitalisés, conclut que les malades, atteints d'ulcère gastrique ou duodénaux sont hypovitaminés.

Smith et Mac Conhey opérant sur le cobaye s'aperçoivent que la carence en Vitamine C prédispose à l'ulcère gastrique.

Archer et Graham, à l'Hôpital Saint-Bartholomew, trouvent que certains malades ayant subi une opération gastrique et mourant de péritonite généralisée avaient débuté leur infection au niveau de la plaie chirurgicale qui s'était mal soudée. Archer et Graham pensent que cela provient d'une carence en Vitamine C. Ils explorent 9 malades mis au régime par l'épreuve de charge. Ils trouvent 6 carencés.

Ainsi il semble bien que la plupart des régimes d'ulcéreux soient insuffisants au point de vue Vitamine C.

Quelle est la relation causale entre la Vitamine C et l'ulcère? L'avis des auteurs est partagé.

Stepp pense que les troubles gastro-intestinaux peuvent être l'origine de la carence, mais la plupart des auteurs pensent que la carence est uniquement due au régime.

De même on ne peut afffirmer que les hémorragies de l'ulcère soient dues à la carence.

Autres cas.

Dans les cas où il y a achlorhydrie, Abt et Farmer ont trouvé des taux sanguins bas d'acide ascorbique.

Au cours des gastro-entérites, Einhausser rapporte des cas de carence.

Gaehtgens rapporte des cas d'hypovitaminose C au cours de la grossesse par suite de troubles gastro-intestinaux.

d) Vitamine C et Immunité.

Parmi les premiers auteurs qui ont noté l'action de la Vitamine C sur l'immunité, il y a Sulzleiger et Oser. Ces deux auteurs ont montré par des expériences que l'acide ascorbique diminue la susceptibilité de la peau du cobaye aux arsénobenzènes.

Landfisch note que l'acide ascorbique lui permet de traiter des malades qui, auparavant, montraient une sensibilité aux arsénobenzènes.

Meyer croit que les symptômes toxiques d'un em-

poisonnement chronique par les arsénobenzènes sont dus à une Avitaminose C.

D'autres auteurs ont étendu l'action de la Vitamine C à la fabrication d'anticorps. La teneur en vitamine C des sérums de cobayes carencés serait moins élevée que celle des sérums de cobayes normaux.

Hochwald établit que si l'on injecte 100 mg d'acide ascorbique à des cobayes sensibilisés quelques minutes avant l'injection choquant, il n'y a pas de réactions anaphylactiques.

Ecker et ses collaborateurs examinent le rapport du complément sanguin au taux d'acide ascorbique de carence, ils voient le taux du complément descendre en même temps que le taux d'acide ascorbique.

On a également insisté sur l'action neutralisante de la Vitamine C vis-à-vis des toxines tétaniques et diphtériques.

En réalité on ne connaît la part exacte qui revient à la Vitamine C dans les réactions d'immunité. Agit-elle par la formation du complément, par ses propriétés oxydo-réductrices? Agit-elle, quelle que soit sa voie d'absorption, comme le veulent certains, ou n'est-elle efficace qu'en injection intraveineuse? Agit-elle sur toutes les réactions d'immunité, ou ses propriétés chimiques permettent-elles seulement de diminuer la toxicité des arsénobenzènes? Sur toutes ces questions les auteurs ne

sont pas encore d'accord. Il faudra d'autres preuves expérimentales pour conclure.

Voici cependant un fait qui semble donner raison à ceux qui disent que la Vitamine C joue un rôle dans les réactions d'anaphylaxie.

OBSERVATION VII

La nommée C... M..., 3447, entre à l'hôpital pour fièvre typhoïde. Pendant l'évolution de sa maladie, elle ne prend que du bouillon et de la tisane. A la fin de sa maladie, cette femme se défendait mal et avait des abcès, escarres, une petite fébricule avait persisté.

A la suite de sa première ingestion de lait, elle fait un gros urticaire avec œdème de la face. Nous faisons à ce moment une épreuve de charge, qui donne les résultats suivants :

	Vitamine C injectée	Vitamine C excrétée en 24 heures
Le 25-10-38	Injection = 400 mg.	Ex. de Vitamine C = 0
Le 26-10-38	Injection = 400 mg.	Ex. de Vitamine C = 0
Le 27-10-38	Injection = 400 mg.	Ex. de Vitamine C = 0
Le 28-10-38	Injection = 400 mg.	Ex. de Vit. C = 2 mg.
Le 29-10-38	Injection = 400 mg.	Ex. de Vit. C = 9 mg.

Après la première injection, l'urticaire disparaît. Dans les jours suivants la malade se défend mieux.

L'escarre bourgeonne. Les abcès sèchent sans s'ouvrir, ceux qui sont ouverts guérissent rapidement. Et la malade sort guérie.

e) Vitamine C et Glandes endocrines.

On sait depuis longtemps que des cobayes recevant de la thyroxine deviennent scorbutiques même s'ils sont mis à un régime normal. L'augmentation de la sécrétion thyroïdienne augmentant les oxydo-réductions, il est facile de comprendre que dans les cas d'hyperthyroïde les besoins en acide ascorbique soient plus grands.

On sait que la surrénale contient beaucoup d'acide ascorbique. C'est du cortex surrénal que Szent Gyorgyi a isolé le premier la Vitamine C. Aussi a-t-on émis plusieurs hypothèses sur le rôle de la Vitamine C dans la surrénale. Pour King, la Vitamine C aurait un rôle général et spécifique.

Pour d'autres, le pouvoir oxydo-réducteur de l'acide ascorbique stabiliserait l'adrénaline et la cortine. D'autre part il contrôlerait la pigmentation.

A la suite de ces faits la Vitamine C a été employée dans la maladie d'Addison, La plupart des auteurs confirment l'action de la Vitamine C dans la pigmentation ; d'autres pensent qu'elle agirait même sur les autres signes de la maladie.

f) Vitamine C et Cataracte.

On sait que l'humeur aqueuse contient 20 mgs

d'acide ascorbique pour 100 cc., c'est-à-dire environ 20 fois ce que contient le sang. Le cristallin lui-même contient 30 mg. pour 100 cc. Or, au cours de la cataracte la Vitamine C disparaît de l'humeur aqueuse et du cristallin. Beaucoup d'auteurs en ont conclu que la carence en Vitamine C était cause de la cataracte. On a démontré que la Vitamine diffusait du sang dans l'humeur aqueuse et de l'humeur aqueuse dans la lentille. Mais le trajet inverse ne pouvait pas se faire. Peut-être sous l'influence de la vieillesse la barrière qui empêche ce trajet en retour tombe-t-elle, permettant ainsi la fuite de la Vitamine C nécessaire à la respiration du cristallin.

Nous avons fait quelques épreuves de charge dans les cataractes (Thèse du Dr Sportiche). Jamais nous n'avons trouvé de carence. De nombreux auteurs ont aussi donné de la Vitamine C dans les cataractes, ils n'ont jamais trouvé de changement. Il ne semble donc pas que la Vitamine C joue un rôle dans cette maladie.

Les Règles Thérapeutiques.

Les règles Thérapeutiques

Après avoir brossé le tableau des Avitaminoses C, nous voudrions résumer quelques-unes des règles thérapeutiques aujourd'hui classiques de l'Avitaminose C et souligner quelques points particuliers du traitement.

Le traitement, comme on le sait, réside :

1° Dans l'alimentation ;

2° Dans la médication par l'acide ascorbique.

I. *L'ALIMENTATION.*

L'alimentation se composera, pour être riche en Vitamines C, de légumes verts, de fruits frais, tels que : poivrons rouges, poivrons verts, groseilles noires, citrons, herbes vertes, épinards, oranges, choux-fleurs, tomates, jus de tomates frais, tomates en conserve, asperges, petits-pois, pommes de terre nouvelles, radis, chicorées, etc...

Nous insisterons plus spécialement sur l'intérêt de certains légumes. Ainsi le poivron rouge, très répandu en Algérie, et qui fait partie de l'alimen-

tation habituelle de certains indigènes, est particulièrement riche en Vitamines C. C'est du poivron rouge, on le sait, qu'a été retiré pour la première fois l'acide ascorbique. En temps de guerre, il n'est pas inutile de savoir tout l'intérêt qu'il y a à remplacer certains aliments pauvres de la ration des soldats par des légumes ou des fruits très riches en Vitamines C : poivrons rouges et verts, tomates, citrons, oranges. On a peut-être trop tendance à ne penser, en pareil cas, qu'au citron, et à en faire une équation avec la Vitamine C.

Comme le poivron rouge et le citron, l'orange, la mandarine, la tomate, sont aussi des fruits ou légumes que l'on trouve facilement en Afrique du Nord : leur teneur élevée en acide ascorbique doit les faire entrer, quand on le peut, dans l'alimentation. Même en conserve, ces aliments contiennent un chiffre élevé d'acide ascorbique. Nous avons, au Laboratoire de la Salle Maillot, fait à ce sujet, de nombreuses recherches : les poivrons rouges en boîte conservent intacte leur teneur élevée en acide ascorbique : environ 40 % d'acide ascorbique. Même le liquide qui baigne le légume contenait parfois plus de Vitamines C que le légume lui-même. D'où l'intérêt de consommer l'eau de ces conserves quand cela est possible.

II. *LA MEDICATION PAR L'ACIDE ASCORBIQUE.*

Nous employons dans la thérapeutique l'acide ascorbique sous forme de comprimés. Les quantités habituellement employées varient entre 10 mg. et 1 gr. Par exemple: 10 comprimés d'acide ascorbique à 0,10, par jour, par voie orale et en cinq doses. Dans les cas frustes sans gravité immédiate, cette médication peut suffire, surtout si l'alimentation apporte une ration de légumes et de fruits contenant de la Vitamine C. Mais, déjà dans les formes monosymptomatiques un peu plus sévères : anémie, osthéopathie, hémorragie rétinienne, etc..., c'est la voie intra-veineuse qui est la médication de choix. A plus forte raison, avons-nous remarqué que dans les formes polysymptomatiques, dans certaines maladies viscérales, comme la cirrhose du foie, compliquées d'Avitaminose C, les injections intra-veineuses étaient particulièrement utiles, parfois même indispensables, et le résultat était d'autant plus régulièrement acquis que l'on fractionnait, en plusieurs injections par jour, cette médication intra-veineuse.

Conclusions

Conclusions

I. La grande Avitaminose C avec tous les symptômes classiques des anciens auteurs est une maladie rare.

II. Par contre, les Avitaminoses frustes, les Avitaminoses monosymptomatiques, nous ont paru fréquentes, quand on les recherche systématiquement.

III. Certains syndromes hémorragipares, certaines anémies, certaines ostéopathies, nous ont paru rentrer dans le cadre des Avitaminoses C.

IV. Pour faire la preuve de ces Avitaminoses frustes ou monosymptomatiques, il est indispensable d'en apporter la preuve biologique.

V. Cette preuve biologique, on la trouve essentiellement dans l'épreuve dite de charge.

V. Cette mise en évidence se fait à l'aide de l'injection intra-veineuse de V.C. et de nombreuses techniques de dosage.

VII. Les techniques qui nous ont paru les meilleures, les plus pratiques et les plus simples, sont celles de Tillmanns et de Martini et Bonsignore, l'une et l'autre modifiées. C'est la technique de Martini et Bonsignore que nous avons plus systématiquement employée pour nos recherches.

VIII. En plus de l'épreuve de charge, nous avons fait appel à d'autres épreuves biologiques : pluie réticulocytaire, chiffre des globules rouges, sédimentation globulaire.

IX. La thérapeutique employée a été expérimentalement la dernière preuve apportée de ces syndromes d'Avitaminose C.

Pendant la période de guerre, il n'est pas toujours facile d'avoir des aliments riches en V.C. (poivrons rouges, citrons, oranges, etc...), mais l'addition, à la ration, d'acide ascorbique synthétique permet de faire une prophylaxie efficace des Avitaminoses C monosymptomatiques ou polysymptomatiques.

Bibliographie

Bibliographie

ADANT. — Acide ascorbique. Résistance vasculaire. (*Rev. belge Sc. Méd.*, mars 1938.)

ALBRECHT. — Vitamin C als adjuvans in der Therapie der Lungent Berkulose. (*Med. Klin.*, 1938, n° 29.)

ASZODI. — Einfluss des Vitamin C auf das Blutbild. (*Med. Klin.*, 1937, n° 2.)

ABTMO Arthur et Eilstein. — Vitamine C dans le traitement du scorbut infantile. (*J. G. Am. Med. Ass.*, 23 février 1935.)

AHMAD. — Observations on the excretion of Vitamin C in Human urine. (*Biochem. Journ.*, 1936, n° 30.)

BESSEY (Otto). — Méthodes de dosage de la Vitamine C et sources alimentaires. (*J. of Am. Med. Ass.*, 1er octobre 1938.)

BANMANN. — Détermination de l'intervalle physiologique de la saturation en V.C. (*Klin. Wo.*, 1937, n° 36.)

— Recherches sur les variations annuelles de la Vitamine C du lait de femme et de vache, sur les besoins du nourrisson. (*Schw. Med. Wo.*, 1937, n° 41.)

BOHNHOLTZER. — Traitement de la pneumonie par la Vitamine C. (*Deutsch. Med. Wo.*, 1937, n° 26.)

BEZSSONOFF & WOLOSZYN. — Forme oxydée intermédiaire entre la Vitamine C et l'acide déhydro-ascorbique. (*Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1938, n° 1.)

BABONNEIX. — Les Vitamines C. (*Gaz. des Hôp.*, 19 janvier 1935.)

BARBIER. — Vitamin C und Blut unter besonderer berueck sichtigung deb reticulocyten und des Weissen blutbildes. (*Klin. Woches.*, 1938, n° 27.)

BALLESTER. — Nueva terapeutica en las enfermedades infecciosas. (*Revista « El Dia Medico »*, 1937, n° 35.)

BENHAMOU & PUGLIESE. — Les aspects cliniques et biologiques de l'Avitaminose C. (*Prat. de l'A. du N.*, février 1939.)

BARRON, DE MEIO, KLEMPERER. — Biological oxydations. Copper and hæmochromogenes. Catalysts for the oxydation of ascorbic acid. (*Journ. of Biol. Chem.*, 1936, n° 112.)

CHESTER & FARMER. — Pharmacologie et thérapeutique de la Vitamine C. (*Journ. of Am. Med. Ass.*, 22 octobre 1938.)

CAFFIER & RIECKHOF. — Concentration de la Vitamine C dans l'urine et le lait. (*Schw. Med. Wo.*, 1938, n° 7.)

CARRIE. — Zur behebung der rœntgenstrahlenleukopenie. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 5.)

CASTOLDI. — Importancia de la Vitamina C en las Diastesis hemorragieas. (*La Semana Medica*, 1937, n° 24.)

CORNBLEET. — Vitamine C et pigment. (*Arch. of Dermat. and Syph.*, 1937, n° 3.)

CATHALA, CATTAU & GRENET. — Scorbut chez un sujet soumis à une intoxication benzolique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 décembre 1936.)

CAIN, CATTAU & HERTZ. — Ostéopathie de carence au cours d'un scorbut fruste. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 20 décembre 1936.)

DEGOS. — Manifestations cutanéo-muqueuses de l'Avitaminose C. (*Bulletin médical*, juin 1939, n° 25.)

DROGOZ & HENRIC. — Traitement du scorbut en Mauritanie. (*Bull. Soc. Pathol. exot.*, 1938, n° 3.)

DALLDORF. — Pathologie de la carence en Vitamine C. (*J. of Am. Ass.*, 8 octobre 1938.)

DALLDORFF & RUSSEL. — Action des injections de Vitamine C sur la résistance capillaire. (*J. of Am. Med. Ass.*, 11 mai 1935.)

DIECKOFF. — Diphterie = Fotmoltoxoid und ascorbinsæure. (*Klin. Wo*, 1937, n° 42.)

DIECKOFF & SCHUELER. — Zur behandlung der toxischen disphterie mit C = Vitamin und Nebennierenrindenhormon. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 27.)

DI CIO & SCHTEINGART. — Acide ascorbique chez les cardio-vacsulaires. (*Pensa Med. Argent.*, 2 mars 38.)

DAINOW. — Intolérance aux arsénobenzènes et Vitamine C. (*Presse Médicale*, 1937, n° 94.)

DUREL. — Influence de la Vitamine C sur la toxicité du Novar chez la souris. (*Bull. de Derm. et Syph.*, 1937, n° 6.)

DIACONO. — L'œil dans les Avitaminoses. (*Thèse*, Montpellier, 1935.)

EINHAUSER. — C = Vitamin und Magen = Darmkanal. (*M. M. W.*, 1937, n° 46.)

EMAMI. — Peut-on espérer blanchir les mélanodermies avec la Vitamine C? (*Thèse*, 1936.)

EECKELEN (Van), EMMERIE & WOLFF. — Détermination of V.C. in blood. (*Act. Brev. Neerd.*, 1933, n° 3.)

FOX & LEVY. — Antiscorbutic activity of dehydroascorbic acid its storage and that of ascorbic acid by the Guinea at different levels of intake. (*Bioch. Journ.*, 1936, n° 30.)

FONTES. — Les Vitamines. (*Strasbourg Méd.*, 1932, n° 13.)

FIESSINGER, DUPUY & AUSSANNAIRE. — Ascorbicurie au cours du traitement du scorbut. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 1937, n° 15.)

FERRAND. — Etude critique de quelques méthodes chimiques de dosage de la V.C. (*Thèse*, 1936.)

GIBERTON. — Alimentation des Indigènes d'Algérie. (2e *Congrès International de la Soc. d'Hyg. ali.*)

GIROUD & LEBLOND. — Répartition et évolution de la Vitamine C dans l'organisme. (*Presse Médicale*, 6 juillet 1935.)

GIROUD, ANTOINE & RAKOTA. — V.C. chez les Invertébrés. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, décembre 1936.)

GIROUD & RATSIMAMANGA. — L'acide ascorbique au niveau du tégument. (*Presse Médicale*, 1935, n° 32.)

GIROUD, RATSIMAMANGA, RABINOWIEZ & HARTMANN. — Les besoins en V.C. de l'homme. (*Presse Méd.*, 11 décembre 1937.)

GIROUD, RATSIMAMANGA, LEBLOND & RABINOWIEZ. — Relation entre le fonctionnement de l'ovaire et V.C. (*Gyn. Obst.*, juin 1937, n° 6.)

GACHTGENS. — Directives pour réaliser un bilan de V.C. chez l'homme. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 21.)

GACHTGENS & WERNER. — Le déficit de la V.C. dans la gravidité. (*Klin. Wo.*, 1937, n° 48.)

GIRARD. — Vitamines et Hormones. (*Bulletin Médical*, - mars 1934.)

GOTHLIN, FRISELL & RUNDQUIST. — Détermination des besoins en V.C. (*Presse Médicale*, 6 octobre 1937.)

GOTHLIN. — La fragilité de capillaires est un syndrome du manque de V.C. (*Nord. Med. Tid.*, 1937, n° 43.)

GRACIANSKI. — Notions récentes sur la V.C. (*Paris Méd.*, avril 1936.)

GEZA & HEDENYI. — Le traitement de la colite grave par l'acide ascorbique. (*Klin. Wo.*, 1935, n° 41.)

HARRIS & RAY. — *Lancet*, janvier 1935, n° 1.

HAWTHORNE & HARRISSON. — Marmose comme précurseur possible de l'acide ascorbique. (*Biochem. Journ.*, 1937, n° 31.)

HARRIS. — Vitamines en pédiâtrie. (*Lancet*, 1933, p. 215-358.)

— The excretion of Vitamin C in human urine and its dependence on the dietary intake. (*Bioch. ourn.*, 1933, n° 27.)

JOHNSON & ZILVA. — The urinary excretion of ascorbic and dehydroascorbic in man. (*Bioch. Journ.*, 1934, n° 28.)

KING & PITTSBURGH. — Physiologie de la V.C. (*J. of Am. Med. Ass.*, 17 septembre 1938.)

— Chimie de la V.C. (*J. of Am.Med. Ass.* septembre 38.)

KLODT. — Recherches sur la stabilité des V.C. naturelles et synthétiques. (*Klin. Wo.*, 1937, n° 41.)

KAHLER & LA CROIX. — Sur une réaction coloriante de l'acide ascorbique. (*Klin. Wo.*, 1937, n° 38.)

KIRSTEN & TOVERND. — Recherche sur l'excrétion de la rétention de l'acide ascorbique chez la femme et l'enfant. (*Med. Klin.*, 1937, n° 42.)

KENSABURO KUMAGAI, SHIGERU YAMAGAMI, YUTUKA NIKAI & SHUNJI IMAI. — Ueber die wirkung des Vitamin C bei nekrotischer diphterie. (*Klin. Wo.*, 1937, n° 28.)

KONTZER. — Ueber eine ergænzung der serumtherapie der diphterie durch reduzierende substanzen. (*Fortschr. d. ther.*, 1938, n° 2.)

KODICEK & JOACHIM. — Ueber den einfluss des glutathions auf den ascorbinsæurgehalt bei der C = Avitaminose. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 11.)

KASAHARA, NISHIAZAWA & HIRAO. — Ueber die wirking des adrenalins bei C = hypovitaminotischen tieren. (*Klin Wo.*, 1937, n° 46.)

KRAMER. — Untersuchungen neber C = hypovitaminosen be paradentopathien. (*Med. Klin.*, 1938, n° 4.)

LEY. — L'importance de la V.C. pour le nouveau-né. (*Klin. Wo.*, 1937, n° 41.)
— Ovar und Vitamin C. (*M. M. W.*, 1938, n° 1.)
— Ueber die behandlung des habituel en abortus mit Vitamin C. (*M. M. W.*, 1937, n° 46.)

LECOQ. — Equilibre alimentaire et Vitamines. (*Presse Médicale*, 19 décembre 1936.)

LE CALVE. — Les rhumatismes et leur traitement. (*Presse Médicale*, 6 octobre 1937.)

LOCKWOOD, SWAN & HARTMAN. — Relation du cortex surrénal avec la Vitamine C. (*The Am. Journ. of Physiol.*, 1er novembre 1936.)

LAMBIN & VAN HECKE. — Action hémostatique de l'acide ascorbique. (*Soc. belge Biol.*, 28 septembre 1935.)

LUND & LIECK. — *Nature*, 1936, p. 137.

LAYANI, RAVINA, DANNARD & ORESTEIN. — Cirrhose pigmentaire, rétrocession très prononcée de la mélanodermie sous l'influence de fortes doses d'acide ascorbique. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 10 décembre 1935.)

MARKOFF. — La Vitamine C dans la typhoïde. (*Deutsch. Med. Wo.*, 1937, n° 4.)

MOURIQUAND & SEDALLIAN. — Cœur. Intoxication diphtérique et acide ascorbique des surrénales. (*Presse Médicale*, 28 décembre 1935.)

MOURIQUAND, TETE & VIENNOIS. — Ostéoses et périostéoses par carence alimentaire chronique. (*Presse Médicale*, 9 octobre 1937.)

MACKIE & CHIDRE. — Les relations entre les affections intestinales et le manque de Vitamine C. (*Ind. J. Med. Res.*, 1928, n° 16, p, 77.)

MALABOU. — Etude sur les méthodes physiques et chimiques du dosage des Vitamines.

MANAHAN & EASTINAN. — La V.C. du sang fœtal. (*Bull. Johns. Hopk. Hosp.*, mai 1938.)

MARTINI & TORDA. — Die wirkung der hohen temperatur auf den ascorbinsæuregehalt der meerschwinchenorgane. (*Klin. Wo.*, 1937, n° 50.)

MANCEAU, POLICARD & FERRAND. — Etude des procédés de purification de la V.C. (*Bull. Cos. Chimie Biol.*, 1936, n° 11.)

MOURIQUANT & DAUVERGNE. — Ostéopathie par carence. (*Presse Médicale*, 1938, n° 55.)

MENTZER. — Données récentes sur la V.C. (*Bull. Médical*, 1938, n° 35.)

MENTZER & VIALAR GOUDOU. — Dosage de l'acide ascorbique par la Méthode Martini et Bonsignore. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, n° 19, p. 707.)

MEUNIER. — Sur le dosage de l'acide ascorbique des tissus. (*Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1937, n° 19, p. 877.)

NEUWEILER & HUBSCHER. — Echanges en V.C. de la mère et du nourrisson. (*Presse Médicale*, 7 mai 38.)

NITZULESCO. — Valeur antianaphylactique de la Vitamine C. (*Romania Medicale*, 1er mars 1938.)

PIERANGELI. — Influence de la cuisson sur la Vitamine C. (*Rev. Brasilevrade. Chim.*, mars 1938.)

POLICARD, FERRAND & ARNOLD. — Remarque sur le dosage de l'acide ascorbique. Méthode au bleu de méthylène. (*Bull. Soc. Chimie Biol.*, février 1938, n° 2.)

PFLEGER & SCHOLL. — Diabetes und Vitamin C. (*M. M. W.*, 1938, n° 16.)

PARSON. — Nutrition et maladies de la nutrition. (*Lancet*, janvier 1938.)

PAGNEEZ, PLICHET & RENDU. — Scorbut parisien (réflexions à propos d'un cas). (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 15 mars 1936.)

RANDOIN. — Nature chimique des Vitamines et leur rôle. (*Monde Médical*, juin 1936.)

RANDOIN & Mme NETTER. — La nature chimique de la V.C. ou des Vitamines C. (*Bull. Soc. Chimie Biol.*, février 1933.)

REISS. — The relationship between Vitamin C and basal-sulphur and nitrogen metabolism of psoriasis vulgaris. (*The Chim. Med.*, juillet 1938, n° 2.)

ROHMER & BINDSCHEDLER. — Action stimulante de la Vitamine C sur les dystrophies. (*Presse Méd.*, 1931.)

RIBADEAU, DUMAS, MATHIEU & VILLEMIN. — L'arrêt de la croissance des nourrissons du 6e au 8e mois. Symptômes de carences frustes. (*Pédiâtrie*, août 30.)

SYBIL & SMITH. — Les besoins en Vitamine C de l'homme. (*J. of Am. Med. Ass.*, 5 novembre 1938.)

SCHRŒDER. — Quelques problèmes du métabolisme de la Vitamine C. (*Deut. Med. Woch.*, 1938, n° 14.)

— Ueber die behandlung des secundæren scorbuts durch intravenœse Vitamin C = darrsichung. (*Med. Klin.*, 1937, n° 32.)

STEINHARDT. — Pathogénie et traitement de l'agranulocytose par la Vitamine C. (*Jols. Gaz. Lek.*, 1939, 13.)

SZENT & GYORGYI. — Propriétés thérapeutiques des Vitamines. (*Presse Médicale*, 25 juin 1938.)

— La nature chimique de la Vitamine C. (*Bull. Soc. Chimie Biol.*, 1933, n° 6.)

SCHRER. — Neure ansichten uber blutgerinnung und blutsillung Viener. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 16.)

SEZARI & JOSEPH. — Scorbut de l'adulte. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 8 mars 1935.)

TRIER. — Variations saisonnières de l'acide ascorbique du sérum. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 28.)

THIROUX. — Vitamines et Avitaminoses. (*Biologie Méd.*, mars 1934.)

THADDEA & HOFFMEISTER. — Die Bedeutung des C-Vitamins fuer intectionsablauf und krankheitsabwehr. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 6.)

TONUTTI. — Zur biologie des Vitamin C. (*M. M. W.*, 1937, n° 45.)

TOMASZEWSKI. — Influence de la Vitamine C sur la formule leucocytaire. (*Nowin. Lek.*, 15 octobre 1937.)

UNGLEY & DURH. — Quelques carences alimentaires et leur rapport avec les maladies. (*Lancet*, avril 1938.)

VOGL & MARTIN. — Teneur en Vitamine C des tissus. (*J. Biol. Chem.*, septembre 1934.)

VAUTHEY. — Vitamine C et tolérance médicamenteuse. (*Prat. Méd. franç.*, février 1938.)

VORTIS HERMAN, JIMS LIEHMANN & ETHEL WORTIS. Vitamine C dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines. (*J. of Am. Med. Ass.*, 4 juin 1938.)

WAHREN & RUNDQUIST. — Teneur en acide ascorbique du sang maternel et fœtal. ,*Klin. Wo.*, 1937, n° 43.)

WACHOLDER. — Bilan de Vitamine C chez l'homme. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 1.)

WERNER. — Zur therpie des mlignen diphterie mit Vitamin C nebennieren = extrakt. (*Klin. Wo.*, 1938, n° 1.)

WEINSTEIN. — Die bedeutung des C-Vitamins bei den biologieschen oxydations vorgængen der linse. (*M. M. W.*, 1937, n° 39.)

WINCKELMANN. — Z. vitamin C behandlung von hæmorrhagischen diathesen. (*Med. clin.*, 1938, n° 27.)

YAKORSKI & MARTIN. — Teneur en Vitamine C des Tissus. (*J. Biol. Chem.*, septembre 1934.)

VU :

Le président de thèse,
BENHAMOU.

Le Doyen,
GILLOT.

Vu et permis d'imprimer.

Alger, le 22 Janvier 1940.

P. le Recteur et p. o.,

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

L. ROYER.

IMPRIMERIE NORD-AFRICAINE - 8, rue Drouillet - ALGER